

Studie zur Langzeitwirkung subkutaner Immuntherapie bei Allergikern

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

2008

von Christian Hoffmann
geboren am 03.09.1982 in Suhl

Gutachter:

- 1.
- 2.
- 3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1 Geschichte der Allergie	1
1.2 Definition	2
1.3 Einteilung der Allergietypen	3
1.4 Allergene	4
1.5 IgE (Immunglobulin E)	5
1.6 Entwicklung der Allergie	5
1.7. Pathogenese	7
1.7.1 IgE-vermittelte Soforttypreaktion (Typ I-Allergie)	7
1.7.2 Zytotoxische Reaktion (Typ II-Allergie)	9
1.7.3 Immunkomplex-Reaktion (Typ III-Allergie)	10
1.7.4 Zelluläre Überempfindlichkeit (Typ IV-Allergie)	11
1.8 Nachweis einer Allergie	12
1.9 Therapie	15
1.9.1. Prävention allergischer Erkrankungen	15
1.9.2 Antiallergische und antientzündliche Pharmakotherapie	16
1.9.3 Die spezifische Immuntherapie	17
1.10 Monophosphoryl-Lipid A (MPL)	23
 2. Ziele der Arbeit	 26
 3. Material und Methoden	 27
3.1 Telefonbefragungen	27
3.2 Patienten	27
3.3 Fragebogen	28
3.4 Die subkutane Immuntherapie mit Pollinex Quattro	38
3.5 Statistik	39

4. Ergebnisse	40
4.1 Allergie-Verteilung	40
4.2 Beschwerdezeiträume	42
4.3 Zeitraum nach Therapieende	43
4.4 Altersabhängigkeit	44
4.5 Befinden	44
4.6 Wirkung auf die einzelnen Symptome	46
4.6.1 Konjunktivitis	46
4.6.2 Rhinitis	49
4.6.3 Asthma	50
4.6.4 Atopische Dermatitis	52
4.7 Status Präsens	55
4.7.1 Medikamentengebrauch	55
4.7.2 Befinden nach Therapie	56
4.8 Therapieende	57
4.9 Einschätzung der Therapie	58
 5. Diskussion	 63
 6. Zusammenfassung	 70
 <u>Anhang:</u>	
Literaturverzeichnis	72
Verzeichnis der Abbildungen	78
Danksagung	80
Ehrenwörtliche Erklärung	81
Veröffentlichungen	82
Lebenslauf	83

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AD	allergische Dermatitis
APZ	Antigen-präsentierende Zellen
bzw.	beziehungsweise
d.h.	dass heißt
et al.	et alii (und andere)
Fab	Antigenbindendes Fragment
Fc	Fragment crystallizable
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobuline vom Typ E
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharid
MALT	Mucosa Associated Lymphatic Tissue (Mukosa Assoziiertes Lymphatisches Gewebe)
MPL	Monophosphoryl-Lipid A
MAS	Multizenter Atopie Studie
NW	Nebenwirkungen
SCIT	Subkutane Immuntherapie
SIT	Spezifische Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
SU	
TGFβ	Transforming Growth Factor beta (Wachstumsfaktor)
Th1	T-Helferzelle vom Typ 1
Th2	T-Helferzelle vom Typ 2
TLR	Toll-like-receptors
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Allergie

Medizinhistoriker streiten noch heute, wer der erste Allergiker der Weltgeschichte war. Eine Hieroglyphen-Inschrift aus dem Jahre 2640 vor Christus wird so gedeutet, dass Pharao Menes von Ägypten am Nil von einer großen Wespe gestochen wurde und starb.

Falls es, wie andere Ägyptologen behaupten, doch ein Nilpferd war, das den Pharao dahinraffte, bliebe Britannicus (41 n. Chr.), der Sohn von Kaiser Claudius und seiner dritten Ehefrau Messalina: Er galt als Pferdeallergiker, dessen Kindergesicht nach jeder Reitübung mit brandrotem Hautausschlag bedeckt war.

Die ersten klassischen Beschreibungen des Heuschnupfens – damals als "Katarrh" oder "summer catarrh" bezeichnet - sind den Londoner Medizinern William Heberden und John Bostock Anfang des 19. Jahrhunderts zu verdanken.

Als Begründer der Heuschnupfen- und Pollenforschung gilt Mitte des 19. Jahrhunderts Charles Harrison Blackley. Anfang des 20. Jahrhunderts riefen die Franzosen Charles Richet und Paul Portier durch Tests mit giftigen Seeanemonenextrakten im Tierversuch starke Überempfindlichkeitsreaktionen hervor. Der Begriff „Anaphylaxie“ war geboren.

Einem wahren Europäer und Universalgeist blieb es im Jahre 1906 vorbehalten, das Wort "Allergie" zu prägen: dem Österreicher Clemens Freiherr von Pirquet. (Abb. 1) Clemens Peter Pirquet von Cesenatico wurde am 12. Mai 1874 in Hirschstetten bei Wien als Sohn einer niederösterreichischen Adelsfamilie geboren.

Nach Studien der Theologie und Philosophie studierte Clemens von Pirquet Medizin in Wien, Königsberg und Graz. Nach seiner Ausbildung zum Kinderarzt in Jena fand

von Pirquet eine Anstellung bei einem der bedeutendsten europäischen Pädiater seiner Zeit: Professor Theodor Escherich vom Sankt Anna Hospital in Wien.

Von Pirquet traf hier auf einen Wissenschaftler und Arzt, der ihm Freiraum für seine bakteriologischen und immunologischen Studien ließ und ihn gleichzeitig in seinem außergewöhnlichen sozialen Engagement prägte.

Nachdem von Pirquet in Zusammenarbeit mit seinem ungarischen Kollegen Bela Schick die allergische Reaktion entdeckt hatte, veröffentlichte er in der "Münchener Medizinische Wochenschrift" (MMW) am 24. Juli 1906 einen Beitrag mit dem Titel "Allergie". Er setzte die beiden griechischen Worte "allos" (unterschiedlich oder verändert) und "ergos" (Arbeit, Aktion) zusammen. (Niels M. 1989)



Abbildung 1: Clemens von Pirquet (Wikipedia 2006)

1.2 Definition

Er definierte den Begriff Allergie als "eine veränderte Fähigkeit des Körpers, auf eine Fremdsubstanz zu reagieren". (Pirquet C 1906) Das ist eine sehr allgemeine Definition, die alle Immunreaktionen einschließt. Heute definiert man Allergie in einem viel engeren Sinn als eine „Krankheit, die durch eine Immunreaktion gegenüber einem ansonsten harmlosen Antigen ausgelöst wird". Die Allergie gehört zu einer Klasse von Immunreaktionen, die man als Hypersensibilität oder Überempfindlichkeit bezeichnet. Darunter versteht man nachteilige Immunreaktionen, die Gewebeschäden hervorrufen und zu ernsthaften Erkrankungen führen können. (Janeway CA et al. 2001) Allergische Reaktionen treten auf, wenn ein Individuum, das nach Kontakt mit einem harmlosen Antigen oder Allergen IgE Antikörper produziert hat, erneut mit demselben Allergen in Berührung kommt. Das Allergen

aktiviert IgE-bindende Mastzellen im betroffenen Gewebe, die eine für die Allergie charakteristische Reaktionskette auslösen. IgE wirken besonders bei Befall mit parasitischen Würmern, wie es in unterentwickelten Ländern oft vorkommt, an der schützenden Immunität mit.

In den Industrienationen dagegen überwiegen die IgE-Reaktionen auf an sich harmlose Antigene. Allergien sind bedeutsame Ursachen für Krankheiten. (Janeway CA et al. 2001)

1.3 Einteilung der Allergietypen

Die Einteilung der Hypersensitivitätsreaktionen geht auf die ursprüngliche Klassifikation von Combs und Gell aus dem Jahre 1963 zurück. (Coombs R, Gell P 1963)

Die Typ-1-Reaktion beschreibt die klassische Soforttypreaktion, welche durch IgE-Antikörper vermittelt wird. Heute wissen wir, dass sich diese klassische Soforttypreaktion in zwei Phasen unterteilt. In der frühen Phase (early phase reaction), die ihre Reaktionsmaximum innerhalb von Minuten erreicht, werden über Kreuzvernetzung der IgE-Moleküle auf der Oberfläche von Effektorzellen Mediatoren freigesetzt: Diese haben an der Entwicklung der Quaddelreaktion (Haut) wesentlichen Anteil. Eine Folge der Mediatoreffekte ist ein Strom von weiteren Entzündungszellen an den Ort des Geschehens. Diese Entzündungszellen induzieren die späte Phase der Soforttypreaktion (late phase reaction, LPR), welche etwa nach 4-6 h ihr Maximum erreicht. Insbesondere beim Bronchialasthma ist die klinische Relevanz dieser späten Phase der Soforttypreaktion deutlich belegt. Sie ist durch Kortikosteroide unterdrückbar, während die frühe Phase durch Steroide nicht direkt beeinflussbar ist. (Renz H 1998)

Die Typ-2-Reaktion beschreibt zytotoxische Reaktionen, die entweder durch Antikörper vermittelt werden, oder durch direktes Einwirken von Killerzellen auf die Zielzellen zustande kommen. Diese Reaktionen können komplementabhängig sein.

Den Typ-3-Reaktionen liegt die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen zugrunde, welche über Komplementaktivierung chronische Entzündungsreaktionen unterhalten können. Hier spielt auch die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und die Aktivierung des Gerinnungssystems eine wesentliche Rolle.

Die klassische verzögerte zelluläre Immunantwort ist die Typ-4-Reaktion, bei der antigenspezifische T-Zellen eine bedeutende Rolle spielen und die sich z. B. in der Tuberkulinreaktion und dem allergischen Kontaktekzem manifestiert. (Renz H, Heppt W 1998)

1.4 Allergene

Allergene sind überwiegend Eiweißstoffe (Proteine) unterschiedlichster Herkunft, die dem menschlichen Körper von außen zugeführt werden und bei entsprechend veranlagten Personen (sog. Atopikern) eine Sensibilisierung des Immunsystems zur Folge haben, also eine Allergie auslösen. Fast jeder Stoff kann bei diesen Personen als Allergen wirken, wenn die Person diesen aufnimmt. Dies kann geschehen durch Einatmen, durch Hautkontakt, durch Einnehmen oder durch Injektion wie beim Insektenstich. Gelangen diese Allergene in den Körper, kommt es zu einer allergischen Reaktion, die in verschiedenen Schweregraden ablaufen kann. (Allergen Nomenclature 1994)

Allergene lassen sich in fünf Kategorien einteilen:

Inhalationsallergene: u.a. Blütenpollen (am häufigsten Birkenpollen), Kot der Hausstaubmilbe, Hautschuppen von Tieren, Schimmelpilzsporen, Speichel als Putzrückstand auf Tierhautschuppen, -haaren oder Vogelfedern, sowie Lösungsmitteldämpfe

Kontaktallergene: u.a. Tierhaare, Blumen und Pollen, Formaldehyd in Kosmetika, Latex (Einmalhandschuhe, Radiergummis, Kondome), Additive in Kraft-, Kunst- und Beschichtungsstoffen, Metalle (z.B. Nickel)

Insektengifte: vor allem Bienen- und Wespengift

Nahrungsmittelallergene: Milch, Fisch, Obst, Getreide, Nüsse

Medikamente, die als Allergene wirken (u.a. Antibiotika wie Penicillin)

Von Kreuzallergien spricht man, wenn sich die allergische Reaktion von einem bestimmten Allergen auf einen anderen Auslöser überträgt, der eigentlich nichts mit dem ersten Allergen zu tun hat. (medhost.de 2006)

1.5 IgE (Immunglobulin E)

IgE ist die Immunglobulinklasse, die eine fatale Bedeutung im Zusammenhang mit den allergischen Erkrankungen hat. IgE-produzierende Plasmazellen sind vorwiegend in dem lymphoiden Gewebe verteilt, das direkt an Respirations- und Gastrointestinaltrakt liegt. Daher werden IgE-Antikörper in der Nähe des Ortes, an denen sie mit dem Antigen zusammentreffen, synthetisiert, und letztendlich im ganzen Körper verteilt.

IgE ist eine kleine Immunglobulinklasse, welche nur unter 0,0001% des gesamten zirkulierenden Immunglobulins ausmacht. Bei atopischen Personen (mit positiven Hauttest) erreichen die Serum-IgE-Spiegel durchschnittlich das 3-5fache des normalen Wertes. Trotzdem ist diese zirkulierende Menge noch extrem klein. Dies führte dazu, dass IgE erst 1967 entdeckt wurde.

Die Entdeckung eines IgE-Myeloms ermöglichte die Feststellung der physikalischen und chemischen Eigenschaften des Moleküls. Es ist etwas größer als IgG mit einem Molekulargewicht von etwa 190.000 und es besitzt auch einen höheren Kohlenhydratgehalt. IgE besteht, ebenso wie andere Monomerimmunglobuline, aus zwei L- und zwei identischen H- Ketten.

Es wird nicht aktiv sezerniert und verteilt sich homogen im Blutstrom. IgE kann sich lange Zeit an Mastzell- und Basophilenrezeptoren binden und sensibilisiert die Haut der gleichen Spezies (hautsensibilisierende, homozytotrope Antikörper). Dies kann durch direkte Hauttests, passive Übertragungstests (P-K-Test, PCA-Test), durch Mediatorfreisetzung aus Blutleukozyten und zerkleinerten Lungengewebe, sowie durch Radioimmunassays demonstriert werden. Die IgE-Produktion wird durch T-Suppressorlymphozyten reguliert. (Mygind N. 1989)

1.6 Entwicklung der Allergie

Woher die grundsätzliche Bereitschaft rührt eine Allergie zu entwickeln, ist nicht vollständig erforscht. Diskutiert werden unter anderem erbliche Einflüsse, da Allergien HLA assoziiert sind (human leucocyte antigen-System). Verschiedene Varianten sind mittlerweile in mehr als 50 verschiedenen Genen nachgewiesen

(u.a. ADAM33, GPRA oder IL1RN), die alle eine Rolle bei der allergischen Entzündung spielen.

Ein entscheidender Faktor ist die Unterforderung des Immunsystems in der frühen Kindheit mit viralen oder bakteriellen Erregern, z.B. durch übertriebene Hygiene.

Die bei vielen allergischen Reaktionen hauptsächlich auftretenden Immunglobuline vom Typ E (IgE) dienten ursprünglich der Abwehr von nun in den Industrienationen seltener gewordenen Infektionen mit Parasiten wie Bandwürmern.

Auch die Reizung des Immunsystems durch Impfungen wurde diskutiert. Da die Durchimpfung in der ehemaligen DDR im Vergleich zur BRD deutlich höher war (nahe 100%), Allergien trotz höherer Umweltbelastung (z.B. durch Braunkohleverfeuerung) aber nahezu keine Rolle spielten, wird diese Erklärung als nicht sehr stichhaltig angesehen. Inzwischen widerlegen auch mehrere epidemiologische Studien einen Zusammenhang. (Renz H, Heppt W 1998)

Des Weiteren kann sich eine ungünstige Ernährung negativ auswirken. In Diskussion stehen bestimmte Fettsäuren, der hohe Histamingehalt in bestimmten Lebensmitteln, sowie Vitamin D, das immunsuppressiv wirkt.

Weiterhin können Feinstaub, der die Aggressivität der Pollen und die Aufnahmebereitschaft des Körpers für die Allergene erhöht, die Zunahme des Pollenflugs, z.B. durch die Erderwärmung oder als Stressreaktion von Bäumen auf Schadstoffbelastung, die Zunahme der Milbenexposition durch bessere Isolierung der Häuser, die frühe Änderungen in der Darmflora, die durch Antibiotika und Probiotika beeinflusst werden kann, die Veränderung der Hautflora z.B. durch die Einführung von Windeln, sowie kälteresistente Bakterien in Nahrungsmittel z.B. durch die Einführung von Kühlschränken, eine sehr entscheidende Rolle spielen.

Außerdem kann der Zigarettenrauch rauchender Eltern die Wahrscheinlichkeit einer Allergie, bei Kindern, verachtfachen. (Renz H, Heppt W 1998)

Wenn ein Allergen die erste Schranke (Haut oder Schleimhäute) überwunden hat und von dem Immunsystem als Fremdkörper erkannt wird, werden B-Lymphozyten zur Produktion des für das Allergen passenden Antikörpers (Immunglobulin vom Typ E) angeregt. Dies dauert ein bis zwei Tage. Dieser Vorgang wird Sensibilisierungsphase genannt, da der Organismus bei weiterem Kontakt mit diesen Allergenen sofort in der Lage ist, entsprechende Antikörper zu bilden. Die Antikörperproduktion beim ersten Kontakt mit einem Allergen löst noch keine Symptome aus.

Die gebildeten Antikörper setzen sich an der Oberfläche von Mastzellen fest und sind dadurch in der Lage bei erneutem Kontakt die Allergene an die Mastzelle zu binden. Als Folge der Bindung wird die Membran der Mastzellen durchlässig und die in ihnen gelagerten Bläschen schütten das Histamin aus, welches eine Entzündungskaskade initiiert, die zu den bekannten Symptomen führt.

Die Ursachen für die Zunahme von Allergien in der Bevölkerung sind bis heute nicht vollends geklärt. Eine Theorie ist die „Hygiene- oder Dschungelhypothese“. Sie besagt, dass es in Ländern mit einem hohen Hygienestandard viele Allergiepatienten gibt, weil diese in der frühen Kindheit, als das Immunsystem geprägt wurde, zuwenig Kontakt mit Krankheitserregern hatten. Eine Allergie wäre nach dieser Theorie eine Art Ersatzhandlung des Immunsystems, bei welchem mangels echter Erreger auch harmlose Stoffe Ziel einer Immunantwort werden. Allerdings ist dies ein mechanistisches Verständnis der komplexen Immunregulation. Eine weitere Theorie ist die „Survival-Hypothese“. Danach überleben heute durch verbesserte Lebensumstände viele Kinder, die Anfang des letzten Jahrhunderts Opfer der hohen Säuglingssterblichkeit durch Atemwegsinfekte geworden wären. Dadurch könnten bestimmte Genvarianten in der Bevölkerung zugenommen haben, welche nun für einige der Zivilisations-Krankheiten verantwortlich sind. (Renz H, Heppt W 1998)

1.7. Pathogenese

1.7.1 IgE-vermittelte Soforttypreaktion (Typ I-Allergie)

Die IgE-vermittelte Soforttypreaktion (Typ I-Allergie) ist eine schnelle und oft heftige Reaktionen vom Soforttyp. Ungefähr 90 Prozent aller Allergien sind Allergien von Soforttyp. Die Symptome treten wenige Minuten bis Stunden nach dem Kontakt mit dem Allergen auf und äußern sich beispielsweise als Heuschnupfen, Hautausschlag oder Asthma, im Extremfall als anaphylaktischer Schock. Es handelt sich um Reaktionen des Antigens mit Antikörpern vom IgE Typ und somit um den "klassischen" Reaktionsweg beim typischen Heuschnupfen. Die Neigung zur Entwicklung multipler Allergien vom Soforttyp wird Atopie-1 genannt. (medhost.de 2006)

Typische allergische Erkrankungen sind:

- Heuschnupfen (Konjunktivitis, Rhinitis),
- Tierhaarallergie,
- Insektenstichallergie,
- Latexallergie,
- Hausstaubmilbenallergie,
- Nahrungsmittelallergie,
- Allergien gegen Medikamente (Lokalanästhetika, Antibiotika),
- Allergisches Asthma,
- Nesselsucht,
- Quincke-Ödem,
- Anaphylaktischer Schock.

Besonders heftige Reaktionen sind von Atopikern zu erwarten, die eine genetische Veranlagung für eine erhöhte IgE Produktion bei Kontakt mit einem Allergen haben. Schaltstellen für die allergische Reaktion sind die Mastzellen. Mastzellen sind spezielle weiße Blutkörperchen. Sie gehören zu den Abwehrzellen, die im Knochenmark gebildet werden. Mastzellen befinden sich im lockeren Bindegewebe aller Organe, auch im Bereich der Haut und in den Blutgefäßen. In den Mastzellen befinden sich kleine Bläschen, die mit so genannten Mediatoren oder Botenstoffen, speziell Histamin, gefüllt sind.

Bei einem Kontakt mit einem Allergen werden IgE-Antikörper produziert, die sich auf den Mastzellen anheften. Diese Antikörper können ein Allergenmolekül einfangen und neutralisieren. Das nennt sich auch Antigen-Antikörper-Reaktion. Bei einem ersten Kontakt mit dem Allergen werden nur wenige der auf der Mastzelle angehefteten IgE-Antikörper zur Neutralisation belegt. Dieser Reaktionsschritt wird Sensibilisierung genannt.

Bei dem nächsten Kontakt mit demselben Antigen tritt dann die allergische Reaktion zutage. Die massenweise auf den Mastzellen festgehefteten IgE-Antikörper, dies können zwischen 10.000 und 50.000 auf einer einzigen Mastzelle sein, fangen das Allergen ein, welches als Auslöser für eine übermäßige Ausschüttung von Histamin dient. Durch die heftige Reaktion platzt die Mastzelle förmlich auf.

Die Symptome werden durch Histamin ausgelöst. Histamin und andere Entzündungsmediatoren führen dazu, dass die Blutgefäße sich stark weiten.

Flüssigkeit tritt innerhalb von Sekunden bis Minuten aus und es kommt zur Bildung der typischen Ödeme und Quaddeln. Der Blutdruck sinkt. Die Betroffenen leiden unter Juckreiz, Rötung, Naselaufen und Augentränen, sowie Atemnot.

Häufig sind diese Reaktionen örtlich begrenzt. Ein Beispiel dafür ist der Heuschnupfen oder die Nesselsucht. Bei einer Ausweitung der allergischen Reaktion auf den Organismus, wie das bei einem anaphylaktischen Schock der Fall ist, kann ein lebensbedrohender Zustand eintreten. Die Reaktion ist zusätzlich zu den oben genannten Symptomen durch starken Blutdruckabfall, eine Verengung der Bronchien sowie Schwellungen und Ödemen im Bereich des Kehlkopfes gekennzeichnet. Außerdem treten Übelkeit, evtl. Krämpfe und starke Hitzewallungen auf.

Klinisch zu unterscheiden vom hier genannten Soforttyp sind jedoch die Spätreaktionen vom Typ I, die durch verzögerte Freisetzung oder Neubildung von Mediatoren / Botenstoffen verursacht werden. Die Latenzzeit beträgt hier bis zu 6 Stunden. Der Wirkmechanismus ist der gleiche, wie bei der innerhalb weniger Sekunden bis Minuten eintretenden Sofortreaktion, jedoch treten die Symptome erst nach einem längeren Zeitintervall auf. (medhost.de 2006)

1.7.2 Zytotoxische Reaktion (Typ II-Allergie)

Bei der zweiten Form der allergischen Reaktion werden die Zellen selbst geschädigt. Deshalb heißt sie auch zytotoxische Reaktion (zyto=Zelle, toxisch=giftig). Bei dieser Reaktion werden spezifische Antikörper direkt an die Oberfläche körpereigener Zellen gebunden. Durch diesen Vorgang ist die körpereigene Zelle selbst zu einem Antigen geworden, welches bekämpft werden muss. Dabei nehmen die IgG- und IgM-Antikörper eine Schlüsselposition ein. Sie verbinden sich mit dem Fremdstoff, welcher der Körperzelle aufliegt. Außerdem wird das Komplementsystem aktiviert, welches Teil der unspezifischen Immunabwehr ist. Es besteht aus verschiedenen Plasmaproteinen (Eiweißstoffe im Blutplasma), die körperfremdes Eiweiß angreifen, Zellwände auflösen und sog. Fresszellen herbeilocken. Somit kommt es bei dieser allergischen Reaktion zur Zytolyse körpereigener Zellen und zur Entzündungsverstärkung. Die Folgen dieser zellzerstörenden Aktivität können

vielfältig sein: Anämie (Blutarmut), Blasenbildung der Haut, Schilddrüsenunterfunktion, oder massive Nierenkörperchenentzündung und Lungenblutung (Goodpasture-Syndrom).

Typische Erkrankungen vom Typ 2 sind u.a.:

- Hämolytische Transfusionszwischenfälle,
- Rhesusunverträglichkeit bei Neugeborenen,
- autoimmune hämolytische Anämien,
- Myasthenia Gravis,
- Agranulozytose,
- Blutgruppenunverträglichkeit (Blutgruppe A trägt Antikörper gegen Blutgruppe B in sich und umgekehrt.). (medhost.de 2006)

1.7.3 Immunkomplex-Reaktion (Typ III-Allergie)

Die allergische Reaktion vom Typ 3 ist geprägt durch die Bildung von Immunkomplexen (Allergen + Antikörper). Unter bestimmten Bedingungen, bei Antigenüberschuß, bilden sich mehrgliedrige Komplexe aus Allergenen und Antikörpern, sog. lösliche Immunkomplexe, die sich mit Blut- und Lymphstrom im ganzen Körper verteilen und in den Kapillaren der Haut und der Gelenke hängen bleiben. Die Immunkomplexe führen dann über eine starke Aktivierung des Komplementsystems (Komponente des unspezifischen Immunsystems) zu einer heftigen Entzündung mit Ödemen, Vaskulitis, Gefäßthromben, Blutungen und Gewebnekrosen. Das führt zwar zu einer Auflösung der Immunkomplexe, schädigt aber auch das umliegende Gewebe. Was zu dieser „Zusammenballung“ führt, ist bisher nicht geklärt. Bekannt ist aber, dass daran im Wesentlichen der IgG-Antikörper beteiligt ist.

Nicht immer ist das Immunsystem in der Lage, die Immunkomplexe vollständig zu neutralisieren. Typisch für diese Form der allergischen Reaktion ist eine Ablagerung der "überzähligen" Immunkomplexe in bestimmten Geweben. Dort führen sie dann zu allergischen Entzündungsreaktionen. Die Symptome einer Allergie treten aber nicht sofort in Erscheinung. Es braucht schon ein paar Stunden oder auch Tage, bis sich

allergische Reaktionen zeigen. Die beim Immunkomplextyp ausgelösten Reaktionen können lokal begrenzt auftreten (klassisches Beispiel: Arthus-Reaktion) oder generalisiert (klassisches Beispiel: Serumkrankheit).

Typische Erkrankungen, die zum Typ 3 gehören sind u.a.:

- Vaskulitis (Gefäßentzündung),
- Serumkrankheit,
- Alveolitis (Entzündung der Lungenbläschen), Farmerlunge,
- Nephritis (Entzündung der Nieren),
- Arthritis (Entzündung der Gelenke).

1.7.4 Zelluläre Überempfindlichkeit (Typ IV-Allergie)

Bei der allergischen Reaktion vom Typ 4 spielen die Antikörper keine Rolle. Hier sind ausschließlich die T-Lymphozyten an der Immunantwort beteiligt. Die T-Lymphozyten sind spezialisierte weiße Blutkörperchen und gehören zur spezifischen zellulären Abwehr. Aus diesem Grund wird die allergische Reaktion vom Typ 4 auch zelluläre Immunreaktion genannt.

Allergene, bzw. körperfremde Stoffe lagern sich, wie in Typ 2 beschrieben, an Körperzellen an und aktivieren spezifische T-Lymphozyten (Sensibilisierungsphase). Die T-Lymphozyten können diese Zellen erkennen und bekämpfen. Dabei werden Substanzen (Zytokine) freigesetzt, die Makrophagen (Fresszellen) anlocken, aber auch zu einer Schädigung des umliegenden Gewebes führen können. Am Ort des Antigenkontakts kommt es zu einer Zellinfiltration, die auf der Haut als harte Papel getastet werden kann. Ohne diesen Erstkontakt kann es nicht zu einer Typ-IV-Allergie kommen. Die T-Zellen behalten eine einmal durchgeführte Abwehraktion im Gedächtnis. Kommen sie mit dem gleichen Allergen noch einmal in Kontakt, können sie heftige allergische Reaktionen auslösen. Die (Re-) Aktivierung der T-Lymphozyten und die Zelleinwanderung braucht jedoch Zeit, so dass Symptome nicht sofort, sondern erst 12 bis 72 Stunden nach dem Allergenkontakt auftreten.

Typisch für diese Form der Allergie ist u. a.:

- Transplantatabstoßung,
 - Kontaktallergien, z. B. bei Nickelallergie,
 - Tuberkulinreaktion (Tbc-Test),
 - Arzneimittel-Exanthem.
- (medhost 2006)

1.8 Nachweis einer Allergie

Es gibt drei Arten von Tests, um zu ermitteln, auf welche Stoffe der Patient allergisch reagiert:

- Hauttests
- andere Provokationstests
- Blutuntersuchungen

Ein Hauttest gilt als Standarduntersuchung bei dem Verdacht, dass der Patient gegen bestimmte Stoffe allergisch reagiert. Es handelt sich um eine Form des Provokationstests: Ein Allergenextrakt wird dabei auf verschiedene Weisen mit der Haut in Kontakt gebracht. Dadurch wird bei sensibilisierten Betroffenen Histamin freigesetzt, welches in das anliegende Gewebe eindringt und dort eine Entzündung bewirkt. An ihr kann der Grad der allergischen Reaktion abgelesen werden.

Der Reibetest wird bei besonders empfindlichen Menschen angewandt. Der Arzt reibt mit dem unter Verdacht stehenden Stoff kräftig an der Innenseite des Unterarms. Bei positiver Reaktion zeigen sich großflächige Rötungen oder Quaddeln.

Beim Scratchtest wird der Allergenextrakt auf die Beugeseite des Unterarms gegeben und mit einer Lanzette die Haut 5 mm oberflächlich angeritzt. Somit gelangt der Extrakt in die Haut. (Röcken M 2001)

Die heute am häufigsten angewendete Methode ist der Pricktest, bei dem die Allergenlösung entweder auf den Unterarm oder den Rücken gegeben wird. Durch den Tropfen hindurch wird mit einer Spezialnadel etwa 1mm in die Haut gestochen.

Der Test kann allerdings nur bei organischen Allergenen verwendet werden. (Abb. 2a/b)

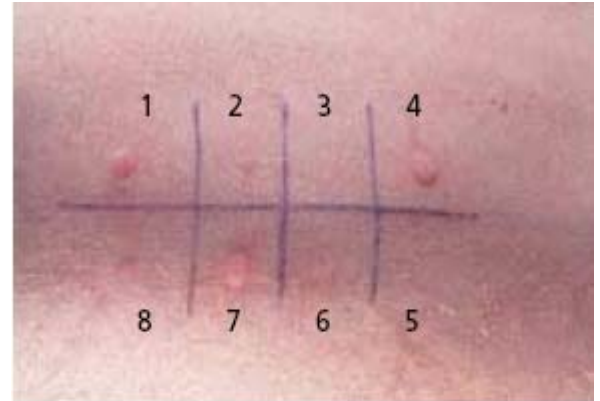
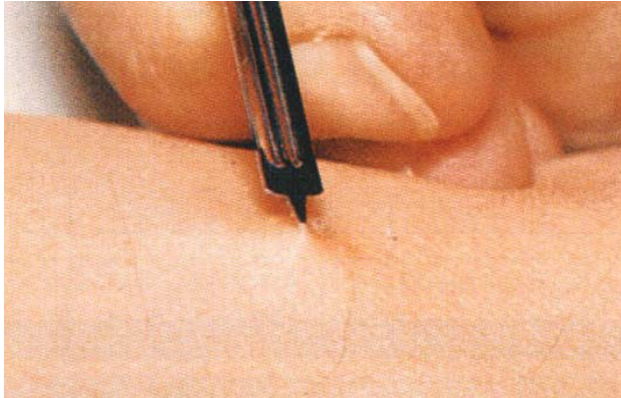


Abbildung 2a und b: Skin-Prick-Test bei Inhalationsallergenen. (allergologischer Leitfaden 2005) Von links oben im Urzeigersinn: 1 Hausstaubmilbe, 2 Gras, 3 Hund, 4 Positivkontrolle Histamin, 5 Negativkontrolle NaCl 0,9%, 6 Katze, 7 Bäume, 8 Gras.

Ähnlich wird der Intrakutantest angewendet, bei welchem der Allergenextrakt mit einer feinen Kanüle in die Haut gespritzt wird. (Abb. 3) Dieser Test ist jedoch schmerzhafter als der Pricktest.



Abbildung 3: Intrakutantest (allergologischer Leitfaden 2005)

Bei Kontaktekzemen greift man zum Pflastertest. Dabei werden Pflaster mit den in Frage kommenden Allergenen versehen und auf den Rücken oder den Oberarm des Patienten geklebt. Da die Kontaktallergie langsamer verläuft, muss das Pflaster zwei

bis drei Tage auf der Haut bleiben. Danach wird das Ergebnis abgelesen. (Röcken M 2001)

Bei anderen Provokationstests wird das verdächtige Allergen dem Patienten nicht über die Haut, sondern in anderer Form zugeführt. Es wird beispielsweise als Lösung inhaliert oder in die Nase gesprüht. Anschließend misst man die allergische Reaktion, z.B. die Schwellung der Nasenschleimhaut mittels einer sogenannten Rhinomanometrie, oder an den Atemwegen mit einer Lungenfunktionsprüfung.

Der Vorteil eines Provokationstests liegt darin, dass damit die Beschwerde-Auslösung nachgewiesen wird und nicht nur eine Sensibilisierung, wie im Bluttest. Da beim Provokationstest unerwartet heftige Krankheitszeichen bis zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock auftreten können, sollte er von einem allergologisch erfahrenen Arzt durchgeführt werden, der die evtl. erforderlichen Gegenmaßnahmen einleiten kann. (Heppt W 2001)

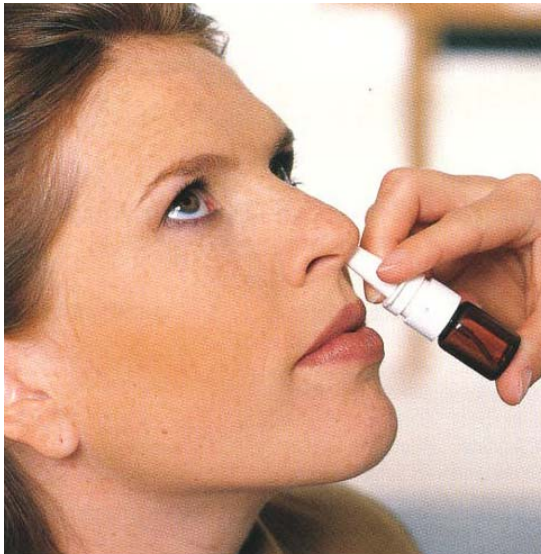


Abbildung 4: nasaler Provokationstest (allergologischer Leitfaden 2005)

Beim RIST (Radio-Immuno-Sorbens-Test) wird Immunglobulin E im Blut nachgewiesen. Da aber prinzipiell alle Antikörper Immunglobuline sind, muss bei einer Allergie der Gesamt-Immunglobulinspiegel erhöht sein. Je höher die Überempfindlichkeit, desto höher ist der Immunglobulinspiegel. Mit solch einem

Befund kann jedoch nur allgemein eine Allergie nachgewiesen werden, nicht aber wogegen der Patient allergisch reagiert.

Der RAST (Radio-Allergo-Sorbens-Test) ist teurer und aufwändiger als die RIST-Untersuchung. Dabei wird der Verdacht auf den Auslöser der allergischen Reaktion, also spezifischer Immunglobuline, nach einem vorangegangenen Hauttest bestätigt. Symptomatisch für Allergien ist ein erhöhter Anteil von eosinophilen Granulozyten im Blut. (Wikipedia 2006)

1.9 Therapie

1.9.1.Prävention allergischer Erkrankungen

Die allergische Entzündung richtet sich meistens gegen Proteine von Gräsern-, Baum- oder Getreidepollen, Exkrementen von Hausstaubmilben, gegen Schimmelpilze, Tierepithelien und Nahrungsmittel. Da die Entzündung durch das Allergen verursacht wird, stellen Allergenkarenz und Elimination die eigentliche Prävention dar. Ihr Erfolg wird entscheidend von der Art des vorliegenden Allergens bestimmt. Grundprinzipien der Allergenkarenz sind die Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention. (Lau S et al. 1991)

Primärprävention ist die Elimination potentieller Allergene zur Verhinderung einer Sensibilisierung.

Bei der Sekundärprävention wird die Allergenexposition bei vorhandener Sensibilisierung zur Verhinderung des Krankheitsausbruchs vermieden.

Tertiärprävention ist die Allergenkarenz bei manifestierter allergischer Erkrankung zur Verhinderung des Fortschreitens.

So ist es zum Beispiel bei Sensibilisierten sinnvoll, während der Pollenflugphase, die Fenster möglichst lange geschlossen zu halten und nur zu Zeiten geringer Luftbewegung und Pollenbelastung zu lüften, da die Pollenzahlen im Haus bis zu 30% niedriger sind als im Freien. Hingegen sollte bei bestehender Hausstaubmilbenallergie bzw. Schimmelpilzallergie möglichst oft gelüftet werden, um die bestehende Luftfeuchtigkeit zu verringern. Eine Milbenallergenreduktion von bis

zu 98% auf Matratzen kann durch Polyurethan- bzw. Goretex- beschichtete Bett- und Matratzenbezüge erzielt werden. Eine Studie mit milbenallergischen Kindern ergab, dass die effektive Milbenallergenreduktion auf einen Wert unterhalb einer Konzentration von 2 µg der p 1 + der f 1/g Staub nach 4-8 Monaten auch zur Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität führen kann. (Heppt W, Renz H 1998)

Ist ein Nahrungsmittel durch systematische Diagnostik (doppelblind plazebokontrollierte orale Provokation, Symptomtagebuch) als Ursache einer allergischen Sofort- oder Spätreaktion identifiziert, sollte unter Anleitung einer Diätassistentin ein Speiseplan erarbeitet werden, in dem das beschuldigte Nahrungsmittel streng gemieden wird.

Das Rauchen von Zigaretten und Zigarren durch Eltern stellt einen wichtigen Faktor der Innenraumluftverschmutzung dar.

Das Passivrauchen steht in eindeutigen Zusammenhang mit der Entwicklung allergischer Atemwegserkrankungen im Kindesalter und sollte daher unbedingt vermieden werden.

Viele Maßnahmen der primären Prävention werden auch in der sekundären und tertiären verwendet. (Heppt w et al. 1998)

1.9.2 Antiallergische und antientzündliche Pharmakotherapie

Eine Arzneitherapie allergischer Krankheiten bzw. Symptome wird vor allem dann erfolgreich sein, wenn andere Maßnahmen, z. B. Allergenkarenz nicht möglich sind, den gewünschten Erfolg nicht oder nicht rasch genug bringen können oder mit zu hohen Risiken behaftet sind.

Glukokortikosteroide wirken auf eine Vielzahl von Zellen und können, neben ihrem lange bekannten Einfluss auf Stoffwechselvorgänge, die Synthese zahlreicher Mediatoren herunterregulieren, z. B. von IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-alpha, GM-CSF etc.

Andererseits können sie aber auch die Synthese von antiinflammatorischen Proteinen (Lipocortine, Vasocortine, GIAMPs), sowie von adrenergen β-Rezeptoren induzieren und so die Empfindlichkeit der Organe für β-adrenerge Amine beeinflussen. (Schmutzler W 1994)

Gut wirksam gegen die Symptome der Typ-I-Sofortreaktion sind Antihistaminika. Beim Asthma sind sie zwar bezüglich der Lyse der akuten Obstruktion wirkungslos, helfen jedoch bei der Vermeidung eines neuen allergischen Schubes. Eine typische Nebenwirkung der älteren Präparate war die starke Sedation, die bei den H1-Antihistaminika der zweiten Generation gar nicht mehr oder nur noch sehr gering auftritt. Hauptindikationen sind die allergische Rhinokonjunktivitis, Urtikaria und die antipruriginöse Therapie bei Ekzemen (Riffelmann 2006). Beachten muss man dabei die Interaktionen am Cytochrom-P-450-System, die bei gleichzeitiger Gabe von z.B. Erythromycin zur Kardiotoxizität führen können.

Präparate ohne nennenswerte Nebenwirkungen sind die Chromone (Dinatriumcromoglycat und Nedocromil-Natrium), die über eine Hemmung der Mediatorsekretion wirken. Heutzutage werden sie jedoch kaum noch eingesetzt, da sie im Allgemeinen eine geringe Wirksamkeit zeigen. (Schmutzler W 1997)

Ebenfalls an der Pathogenese allergischer Symptome beteiligt sind die Leukotriene, so dass in der Behandlung auch Leukotrien-Antagonisten zum Einsatz kommen. Vor allem in der Basistherapie des kindlichen Asthmas bronchiale wird Montelukast von Anfang an als Alternative zu inhalativen Steroiden empfohlen. Mittlerweile wurde die Zulassung erweitert: Asthmapatienten ab 15 Jahren können Montelukast auch zur Behandlung einer allergischen Rhinitis anwenden. (Falkenberg 2005) So konnte in der COMPACT- Studie nachgewiesen werden, dass sich die Lungenfunktion bei Patienten mit Asthma und Rhinitis unter Therapie mit Montelukast deutlich verbesserte, verglichen mit der doppelten Dosis Budesonid (Price et al. 2003).

Ganz neu sind Anti-IgE Antikörper wie das Omaluzimab, welches mittlerweile auch in Deutschland für schweres allergisches Asthma zugelassen ist. (Riffelmann 2006)

1.9.3 Die spezifische Immuntherapie

Der Erfolg der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (SIT, Hyposensibilisierung, „Impfung“ mit Allergenen) ist in den letzten Jahren vermehrt durch kontrollierte Studien dokumentiert worden. (Abramson M et al. 1999) Die immunologischen Wirkmechanismen werden zunehmend besser verstanden. (Akdis CA, Blaser K. 2000) Derzeit gilt die SIT neben der Allergenkenz als einzige Behandlungsform, die den natürlichen Verlauf allergischer Krankheiten beeinflussen

und bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis die Entwicklung eines Asthma bronchiale wahrscheinlich verhindern kann. (Bousquet et al. 1998)

Als Hauptzielzellen der SIT werden die T-Lymphozyten angesehen, die bei der Entstehung und Unterhaltung IgE-vermittelter allergischer Reaktionen vom Soforttyp bzw. atopischen Erkrankungen wie der allergischen Rhinokonjunktivitis und dem allergischen Asthma bronchiale eine Schlüsselrolle spielen: Insbesondere Th2-Zellen fördern durch ihre Interleukin (IL-)4-Produktion die IgE-Bildung und durch ihre IL-5-Produktion die durch eosinophile Granulozyten geprägte allergische Entzündung der betroffenen Gewebe. Die SIT hemmt die Funktion der Th2-Zellen durch vermehrte Ausschüttung des immuninhibitorischen Zytokins IL-10 bzw. durch Induktion einer gegenregulatorischen Th1-Immunantwort (die Interferon-gamma-Produktion der Th1-Zellen hemmt die IgE-Bildung und die Entwicklung von Th2-Zellen). (Akdis CA, Blaser K. 2000) Zusätzlich wird die Beteiligung von Effektorzellen wie eosinophilen und basophilen Granulozyten an der allergischen Entzündung gebremst. Die SIT greift daher kausal im Sinne einer Immunmodulation an den frühen und grundlegenden pathophysiologischen Mechanismen der o.g. allergischen Erkrankungen an.

Da die Hersteller von Allergenextrakten unterschiedliche Standardisierungsmethoden verwenden, ist die Qualität der Extrakte derzeit nicht exakt vergleichbar. Internationale Richtlinien für die Standardisierung und Produktion von Allergenextrakten (z.B. Gesamtallergenaktivität, biologische Aktivität von Einzelallergenkomponenten und Majorallergengehalt) sollten bei der Herstellung berücksichtigt werden. (Dreborg S, Frew A 1993) Extrakte mit nativen Allergenen differieren von chemisch modifizierten Extrakten (Allergoide) mit verringerter Bindungsfähigkeit für IgE-Antikörper. Durch Adsorption der Proteine (z.B. an Aluminiumhydroxid, Kalziumphosphat, Tyrosin) entsteht eine Depotwirkung. Zur SIT werden sowohl Therapeutika mit fester, vom Hersteller vorgegebener Zusammensetzung als Fertigarzneimittel (Einzelallergene oder Allergenkombinationen), als auch patientenspezifische Präparate nach ärztlicher Rezeptur eingesetzt, die auf das individuelle Sensibilisierungsmuster des Patienten abgestimmt werden. (DGAI-Vorstandsbeschluss vom 25.7.2000)

Die Wirksamkeit der subkutanen SIT ist bei allergischer Rhinokonjunktivitis gut. Sie hängt vom betreffenden Allergen, der klinischen Symptomatik, der Eignung des Patienten und vom verwendeten Präparat ab. Zur Beurteilung stehen randomisierte, plazebokontrollierte (Ausnahme bei Kindern), doppelblind durchgeführte Studien zur Verfügung. Bei einer positiven Beurteilung beträgt die Minderung der Symptomatik bzw. Medikation mindestens 30% in der behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe. (Malling HJ, Weeke B 1993) Derartige Studien zeigten bei Gräser-/Roggenallergie und Ragweedallergie eine sehr hohe Wirksamkeit. Auch bei anderen Pollenallergenen von z.B. Birke, Erle und Hasel, Beifuß und Parietaria wurde mit der SIT eine gute Wirksamkeit erzielt. (Kleine-Tebbe J et al. 2000) Unter den ganzjährigen allergischen Atemwegserkrankungen ist ein therapeutischer Effekt der SIT bei Beschwerden durch Hausstaubmilben und Tierepithelien (Katze, Hund) gut belegt, während die SIT bei Schimmelpilzallergien nur selten plazebokontrolliert untersucht worden ist. Nasale Symptome lassen sich durch eine SIT häufig besser reduzieren als konjunktivale Symptome oder ein orales Allergiesyndrom bei pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie. (Kleine-Tebbe J et al. 2000) Bei allergischem Asthma bronchiale hat die SIT einen positiven Einfluss auf bronchiale Symptome und/oder den Bedarf an anti-asthmatischer Medikation (Bousquet J et al 1991), sowie auf die unspezifische bronchiale Hyperreagibilität. (Abramson M et al. 1999) Dies gilt jedoch nur, wenn nicht bereits irreversible Sekundärveränderungen an den Atemwegen vorliegen.

Die SIT ist bei Hymenopterengift-Allergien eine hocheffektive Behandlung (Golden DB et al. 1981, Mosbech H et al. 1986) und zeigt von allen Allergenen die beste Wirksamkeit, bei Wespengift- besser als bei Bienengiftallergie. Systemische Nebenwirkungen wurden häufiger bei Bienen- als bei Wespengift-SIT beobachtet. (Bousquet J et al. 1987)

Zur Behandlung allergischer Erkrankungen stehen Allergenkenz, Pharmakotherapie, SIT und Patientenschulung zur Verfügung. Die SIT wird gemeinsam mit anderen Behandlungsmöglichkeiten eingesetzt, um weitestgehende Symptombefreiheit des Patienten zu erzielen. Indiziert ist sie bei Patienten mit nachgewiesener, klinisch relevanter Sensibilisierung gegenüber Soforttyp-Allergenen, deren Exposition bzw. Provokation klinische Beschwerden verursacht (Nachweis mit Hauttest oder In-vitro-Diagnostik, ggf. Provokationstestung).

Des Weiteren müssen standardisierte bzw. qualitativ hochwertige Allergenextrakte zur Verfügung stehen und die Wirksamkeit der geplanten SIT muss für die jeweilige Indikation nachgewiesen sein.

Die Indikation für die Therapie und die Auswahl der relevanten Allergene werden von einem Arzt mit einer allergologischen Ausbildung oder spezieller Erfahrung im Bereich der Allergologie vorgenommen. Anhand der Symptome und ihres Schweregrades wird das individuelle Risiko der allergischen Erkrankung und der vorhandenen Therapieoptionen abgeschätzt. Dabei werden Aufwand, Kosten und Akzeptanz sämtlicher Therapiemöglichkeiten und die Compliance des Patienten berücksichtigt. Die Indikation kann auch nach Allergenen aufgeschlüsselt werden. Für die SIT mit Hymenopterengift und Pollenallergenen gelten uneingeschränkt die vorher genannten Kriterien. Bei nachgewiesener Milbenallergie steht die SIT zur Verfügung, sofern Maßnahmen zur Milbenkarenz nicht ausreichend sind. Allergenkarenz stellt die Behandlung der Wahl bei Tierepithelallergien dar. Ist sie in Ausnahmefällen nicht ausreichend möglich, kommt eine SIT mit Tierepithelallergenen in Frage. Bei einer Schimmelpilzallergie ist Vermeidung, wo immer möglich, die Therapie der Wahl. In den seltenen Fällen einer individuell nachgewiesenen klinischen Relevanz kann bei verfügbaren, gut charakterisierten Extrakten eine Therapie mit Schimmelpilzallergenen erwogen werden (ev. *Alternaria*, *Cladosporium*). Extrakte von unzureichend definierten Allergenquellen, wie Hausstaub, Bakterien, *Candida albicans* und *Trichophyton*-Spezies sind nicht zur SIT einzusetzen.

Bei der Entscheidung zur SIT sind einige, als relativ einzustufende Kontraindikationen (Bousquet J et al. 1998) zu berücksichtigen und die jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen für die Präparate zur SIT zu beachten:

- Persistierendes bzw. unzureichend behandeltes Asthma u./o. irreversible Atemwegsobstruktion, d.h. FEV1 trotz adäquater Pharmakotherapie unter 70% Sollwert (außer bei Insektengiftallergie),
- Kardiovaskuläre Erkrankung mit erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalingabe (außer bei Insektengiftallergie),
- Behandlung mit Beta-Blockern (lokal, systemisch) u./o. ACE-Hemmern (bei Insektengiftallergie),

- Schwere Erkrankung des Immunsystems (Autoimmunerkrankungen, Immundefizienzen),
- Maligne Tumorerkrankung mit aktuellem Krankheitswert,
- Unzureichende Compliance.

Obwohl eine Schwangerschaft als relative Kontraindikation für die Durchführung einer SIT gilt, ist ihre Fortsetzung bei lebensbedrohlicher Insektengiftallergie ratsam. Aus Sicherheitsgründen sollte die SIT nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sind Beta-Blocker im Einzelfall zwingend erforderlich, so kann eine SIT trotzdem erfolgen; eine eventuell notwendig werdende Adrenalintherapie ist dann allerdings möglicherweise weniger effektiv.

Die SIT wird als subkutane und mukosale (orale, sublinguale) Therapie in deutschsprachigen Ländern eingesetzt; erstere stellt die derzeit wichtigste Therapieform dar.

Die subkutane SIT darf nur von einem allergologisch erfahrenen Arzt durchgeführt werden, der auch zur Notfallbehandlung unerwünschter Begleitreaktionen (systemische allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock) in der Lage ist. Vor der Injektion muss der Patient nach aktuellen allergischen oder anderen Symptomen, der Verträglichkeit der letzten Injektion, Infekten, veränderter Medikamenteneinnahme und Impfungen befragt werden. Zur Injektion dient eine 1 ml-Spritze mit Feingraduierung bis zu 0,01 ml und einer Injektionsnadel für subkutane Injektionen.

Diese erfolgen nach vorheriger bzw. je nach Injektionsvolumen wiederholter Aspiration streng subkutan. Die Einstichstelle ist handbreit über dem Olecranon, bevorzugt an der Streckseite der Oberarme, Jede Injektion wird regelmäßig dokumentiert. Andere Lokalisationen der Injektion sind bei Schnell-SIT mit Insektengiftextrakten möglich, sofern ausgeprägte Lokalreaktionen eine angestrebte, rasche Dosissteigerung behindern. Nach der Injektion muss der Patient mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Kontrolle bleiben. Zwischen einer SIT-Injektion und einer Impfung sollte der Abstand mindestens eine Woche betragen. Die Fortsetzung der SIT erfolgt entweder gemäß den Fach- und Gebrauchsinformationen oder zwei Wochen nach der Impfung mit der zuletzt verabreichten Dosis.

In jüngerer Zeit durchgeführte, kontrollierte Studien bieten Hinweise dafür, dass die sublinguale Immuntherapie bei Pollen- (La Rosa M et al 1999) bzw.

Hausstaubmilbenallergie (Bousquet J et al. 1999) möglicherweise eine wirksame Behandlungsvariante darstellt. Verschiedene Gründe sprechen dafür, dass eine SIT bereits im Kindesalter nicht nur indiziert sein kann, sondern möglicherweise besonders Erfolg versprechend ist:

- die Allergene sind im Kindesalter oft Haupttriggerfaktor der Erkrankung (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma bronchiale),
- die Erkrankung hat noch nicht zu Sekundärveränderungen geführt,
- die Erfolgsraten sind höher als bei Erwachsenen,
- ein „Etagenwechsel“ ist potenziell beeinflussbar,
- die Ausweitung des Sensibilisierungsspektrums kann verhindert werden.

Die SIT ist bei geeigneter Indikation im Kindesalter als risikoarm anzusehen. Die Rate von systemischen Reaktionen liegt unter 0,1% der Injektionen. Entscheidend für den Erfolg ist die richtige Einschätzung, welches Kind von einer solchen Therapie profitieren kann, d.h. die Indikationsstellung, die sich nicht prinzipiell von der im Erwachsenenalter unterscheidet. Eine feste untere Altersgrenze lässt sich nicht generell bestimmen: Während die Indikation bei einer potenziell lebensbedrohlichen Insektengiftallergie altersunabhängig gestellt wird, gilt für Inhalationsallergien, mehr aus psychologischen als aus immunologischen Gründen, dass Kinder ab dem Schulalter eine subkutane SIT besser tolerieren.

Eine lokale (z.B. sublinguale) SIT mit Allergenen hätte aufgrund der fehlenden Invasivität gerade im Kindesalter potenzielle Vorteile. Allerdings wird die Allergenapplikation ohne ärztliche Aufsicht kontrovers beurteilt. Bis zum sicheren Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern (Hirsch T et al. 1997), die derzeit in mehreren kontrollierten Studien untersucht werden, kann die lokale Applikation im Kindesalter noch nicht für die Routineanwendung in der Praxis empfohlen werden (Bousquet J et al. 1998).

1.10 Monophosphoryl-Lipid A (MPL)

Die Ursache IgE –vermittelter Allergien (Typ 1-Allergie) ist nach heutiger Auffassung in einer Fehlsteuerung der T-Zelle begründet. Während gesunde Patienten gegenüber Allergenen Toleranz entwickeln, zeigen Allergiker eine TH2-dominierte Immunantwort mit erhöhten IgE und entsprechenden klinischen Symptomen.

Dieser Fehlsteuerung des Immunsystems kann mit der spez. Immuntherapie effizient entgegengewirkt werden. Durch Verabreichung hoher Allergendosen wird die Balance zwischen TH1- und TH2- Antwort auf das Allergen wieder hergestellt. Seit der erstmaligen erfolgreichen Durchführung einer Hyposensibilisierung durch Leonard Noon im Jahre 1911 hat sich die spez. Immuntherapie (neben der Karenz) als einzige kausale Therapie von Typ 1-Allergien etabliert. (Ring J 2004)

Um die Immunogenität der Allergenextrakte zu erhöhen und damit einen möglichst raschen Therapieerfolg zu erreichen, werden Allergen-Extrakten in neuerer Zeit so genannte Adjuvantien zugesetzt. Ein Adjuvans ist definiert als eine Substanz, die die Immunantwort auf ein Antigen/Allergen verstärkt. Das Prinzip der Adjuvantien wird u.a. in der Impfstoff-Forschung schon seit langem zur Erhöhung des Impferfolges genutzt. In der Allergologie hat sich das immunogen wirksame bakterielle Lipopolysaccharid-Derivat Monophosphoryl-Lipid A (MPL) etabliert und kann in Verbindung mit den verträglichen Allergoiden (z.B. in POLLINEX Quattro) zu guten Therapieerfolgen auch mit wenigen Injektionen beitragen. (Kleine-Tebbe J et al. 2006)

MPL ist das Derivat eines Lipopolysaccharides (LPS), das aus der Zellwand von *Salmonella minnesota* R 595 durch Extraktion, Reinigung und Detoxifizierung gewonnen wird. Die Geschichte von MPL geht zurück auf erste Studien von Johnson im Jahr 1956, in denen die adjuvanten Eigenschaften von LPS erstmals nachgewiesen wurden. (Johnson A G et al. 1956) In der Folge stellte sich heraus, dass die Lipid-A-Fraktion des LPS für die Adjuvantizität verantwortlich war.

Die Arbeitsgruppe von Edgar Ribi nahm weitere Modifikationen am Molekül vor, so dass die immunogenen Eigenschaften, bei weitgehender Eliminierung der Toxizität, erhalten bleiben. (Ribi E 1984). Das Endprodukt trägt die chemische Bezeichnung 3-O-desacyl-4` Monophosphoryl- Lipid A (MPL). (Abb. 7)

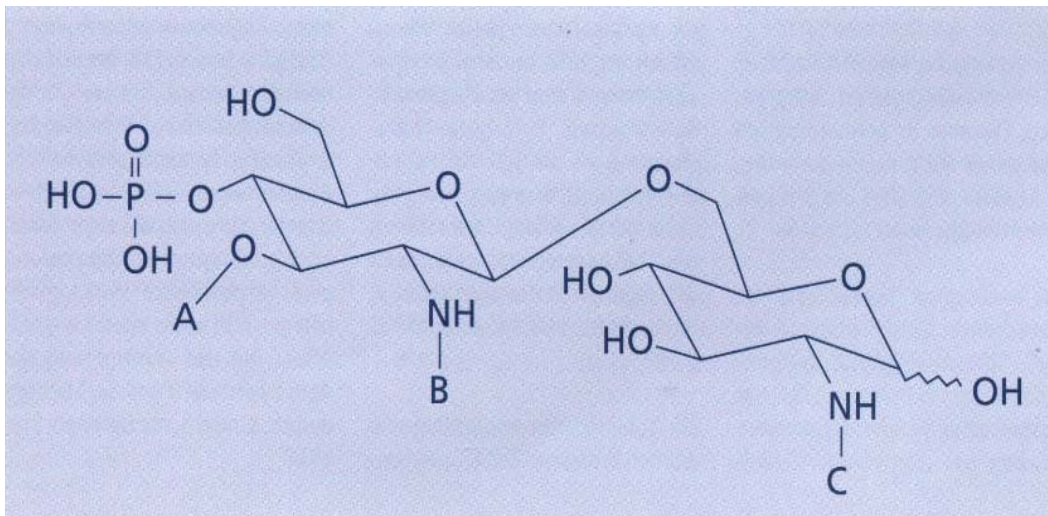


Abbildung 7: Strukturformel von Monophosphoryl-Lipid-A (MPL)
(allergologischer Leitfaden 2005)

In Impfstoffstudien wird MPL als immunogenes Adjuvans bereits seit vielen Jahren verwendet und ist mit mehr als 30000 Probanden und mehr als 80000 Dosen erprobt. Im Februar 2005 hat ein Hepatitis B-Impfstoff mit Zusatz eines MPL haltigen adjuvanten Systems die europäische Zulassung erhalten. (www.gsk.com)

Die adjuvante Wirkung und gute Verträglichkeit von MPL in der spez. Immuntherapie ist in zahlreichen Studien dokumentiert. (von Baehr V et al. 2005, Stuck B A 2004)

MPL entfaltet seine immunogene Wirkung als wesentlicher Promotor für den Switch von einer TH2-gerichteten Immunantwort (mit IgE-Induktion) zu einer TH1-gerichteten Immunantwort (mit IgG-Induktion). (Wheeler A W et al. 2001) (Abb. 8)

Die Wirkmechanismen von MPL werden wie folgt beschrieben:

- Induktion von IL-12 und IL-10 über Toll-like-receptors (TLR2, TLR4)
- Induktion von Interferon-gamma
- Inhibition von IL-4 und IL-5
- Induktion von TH1-typischen IgG-Subtypen
- Reduzierte Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten

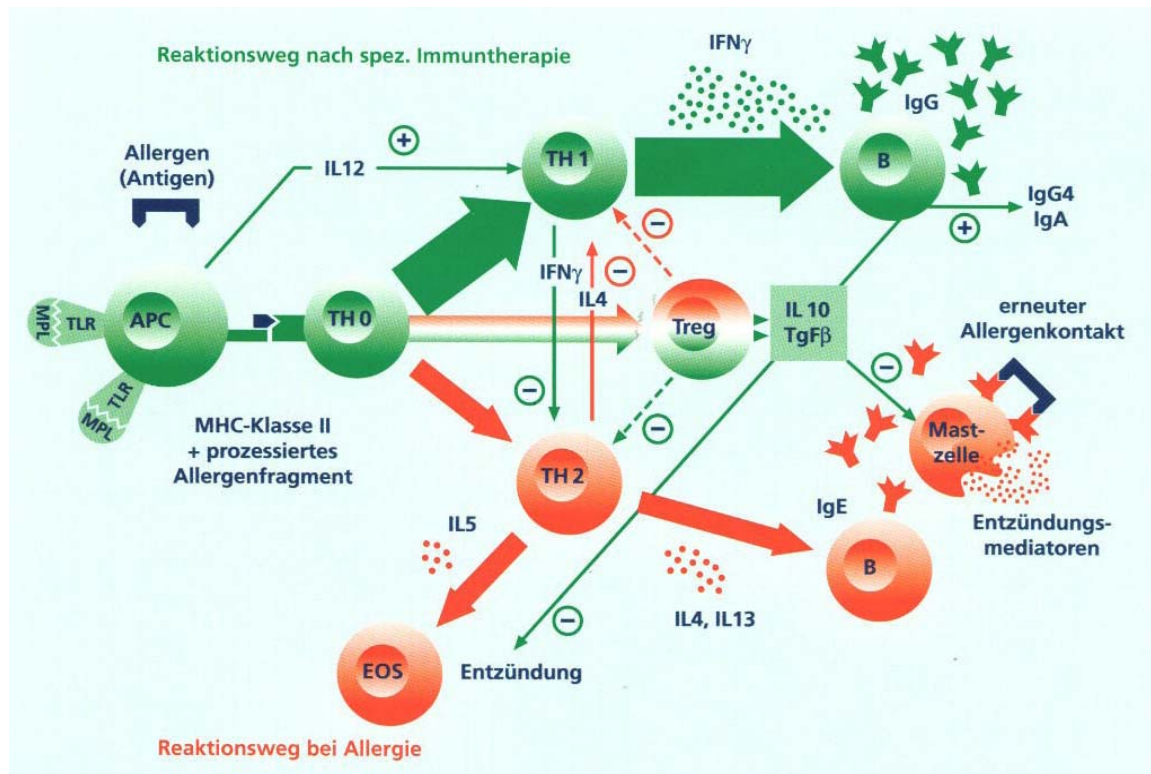


Abbildung 8: Modell der Immunreaktionen bei Typ 1-Allergie und spezifischer Immuntherapie;

APC: Antigen präsentierende Zelle; EOS: Eosinophile Zelle

IFNγ: Interferon gamma; MHC: Major Histokompatibilitätskomplex

TgFβ: Tumor-growth-factor beta; TH: T-Helferzelle;

Treg: T-regulatorische Zelle

2. Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Langzeitwirkung der spezifischen Immuntherapie bei Allergikern zu untersuchen. Um dies zu realisieren, wurden Telefonbefragungen mit Hilfe standardisierter Fragebögen durchgeführt.

Mittels Selbsteinschätzungen der Allergiker sollte der subjektive Verlauf des Befindens und der Beschwerdesymptomatik vor Therapie, unmittelbar nach der subkutanen Immuntherapie und nach (meist mehrjähriger) therapiefreier Zeit untersucht werden.

Es interessierten außerdem die Korrelationen der Symptomatik und des Therapieerfolgs mit:

- Alter und Geschlecht der Patienten
- Dauer der Behandlung
- Zeitraum seit Therapieende

Weiterhin sollte der Medikamentenverbrauch vor, während und nach Therapie als Maß für den Therapieerfolg betrachtet werden.

Außerdem wurden folgende Parameter untersucht:

- Compliance des Patienten
- Abbruchrate und Gründe
- Verträglichkeit des Medikamentes
- Weiterempfehlungstendenz
- Anwendungsbeurteilung.

Es wurden 118 Patientendaten miteinander verglichen, alle Therapierten wurden mit einer subkutanen Immuntherapie, mit dem Präparat Pollinex Quattro, behandelt.

3. Material und Methoden:

3.1 Telefonbefragungen:

Telefonbefragungen stellen im Vergleich zu anderen Methoden einen relativ geringen Aufwand und keine besonders große Belastung für die Patienten dar, wenn die Fragen gut verständlich und strukturiert sind und die Befragung nicht unnötig in die Länge gezogen wird. Im günstigsten Fall kann die Befragung von den Patienten als willkommenes Gespräch empfunden werden, um mit einer medizinisch geschulten Person über ihren gesundheitlichen Zustand zu sprechen. Es kann aber auch erwartet werden, dass sich einzelne Befragte durch einen unerwarteten Anruf gestört fühlen. Unter Abwägung der Vor- und Nachteile wurde schließlich diese Methode zur Durchführung der vorliegenden Promotionsarbeit genutzt.

Jedem Patienten wurde zuerst eine Einverständniserklärung vorgetragen, welcher alle 118 Befragten zustimmten. Weiterhin bestand die Möglichkeit, die Befragung jederzeit abubrechen.

3.2 Patienten:

Für die Durchführung der Studie wurde eine zufällige Auswahl an Patienten getroffen, die eine Therapie mit Pollinex Quattro der Firma Bencard durchgeführt haben oder durchführen. Alle Patienten haben eine gesichert nachgewiesene Allergie auf verschiedene Allergene wie z.B. Bäume, Gräser, Kräuter, Schimmel, Haustiere und Nahrungsmittel. Bei den allergischen Patienten lagen entweder intermittierende obstruktive Atembeschwerden, rezidivierende rhinokonjunktivale Symptome oder in seltenen Fällen ekzematöse Hautbeschwerden bzw. eine Kombination der genannten Krankheitsbilder vor.

Die von der Arztpraxis Dr. Scherf in Berlin zur Verfügung gestellte Patientenliste beinhaltete 171 Telefonnummern von Patienten, welche die Immuntherapie mit Pollinex Quattro erfahren hatten. 48 Personen konnten nicht erreicht werden bzw. die

Telefonnummer war nicht mehr aktuell. Weitere 5 Patienten waren nicht bereit die Befragung durchzuführen. Insgesamt wurden 118 Personen befragt.

Die Befragung der Patienten erfolgte telefonisch, da auf diese Weise die höchste Teilnahmequote erzielt werden konnte. Alle in die Kategorie fallenden Personen, welche nach ihren persönlichen Angaben in der Klinik bzw. Praxis noch erreichbar waren, wurden in die Befragung einbezogen, und haben zu 100% bereitwillig teilgenommen.

3.3 Fragebogen:

Zur Erlangung unserer Daten über die Wirkung/Langzeitwirkung des zu untersuchenden Medikamentes, wurde ein bereits früher, in Zusammenarbeit mit Soziologen und Statistikern, erstellter Fragebogen von uns angepasst. Dieser kann sowohl in schriftlicher Form direkt vom Patienten ausgefüllt, als auch als telefonisches Interview zu einem Ergebnis führen. Die gewonnenen Daten sollen eine möglichst objektive Einschätzung der Befindlichkeit der Patienten sowie eine Beurteilung des Medikamentes erlauben.

Es wurden Art, Dauer und Intensität der Allergien sowie andere Therapien, die vor und nach der Behandlung stattgefunden haben, die regelmäßige Einnahme des Medikamentes und die Gründe für eine eventuelle Therapieunterbrechung abgefragt.

Hierbei wurde auch die Kompetenz bzw. Glaubwürdigkeit der Patienten getestet. Hauptsächlich von Interesse waren der Langzeiterfolg der Behandlung, sowie deren Verträglichkeit und natürlich die Veränderung der symptomatischen Beschwerden vor, während und besonders längere Zeit nach der Behandlung.

Ein Befinden in statistisch auswertbaren Zahlen zu beschreiben ist sehr schwierig. Um dies für den Patienten trotzdem möglichst einfach zu gestalten, wurde eine Skala von 1 bis 6 für die Einschätzung der Befindlichkeit gewählt. Diese stellt eine, für jeden Menschen recht leicht vorstellbare Einteilung, aufgrund ihrer Äquivalenz zu Schulnoten, also 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = mäßig, 5 = schlecht, 6 = sehr schlecht, dar, und bietet außerdem keine mittlere Antwortkategorie (wie z.B. die „3“ auf einer Skala von 1 - 5). Erfahrungsgemäß führt die Einführung einer solchen "mittleren" Antwortkategorie, sei sie explizit vorgegeben (z.B. durch die Antwortkategorie "neutral")

oder durch Verwendung einer mehrstufigen Antwortskala mit ungerader Anzahl an Kategorien, eher zu Schwierigkeiten, als dass es mit Vorteilen verbunden ist, da sich viele Personen leichter auf einen Mittelwert festlegen, um einer Entscheidung aus dem Weg zu gehen.

Einige Fragen wurden hierbei bewusst redundant gewählt, indem z.B. erst die Schwere der Symptome (vor, während, nach Therapie) und später noch mal die Veränderung erfragt wurde. Somit konnte man die Zuverlässigkeit der Aussagen überprüfen.

**Langzeiterfolg der spezifischen Immuntherapie
mit POLLINEX Quattro**

Fragebogen

Bogen-Nr.:

Patientenname _____
(Nachname, Vorname)

Geburtsdatum

Geschlecht ☐ weiblich ☐ männlich

Teilnahmedatum

Telefonnummer _____

Anamnestic Angaben

1. Allergische Symptome und Medikation

a) Seit wann bestanden allergische Symptome? _____

b) Seit wann wurden Medikamente benötigt? _____

2. Klinisch manifeste Sensibilisierung gegen:

- ☐ Bäume ☐ Milben ☐ Haustiere
☐ Gräser (Getreide) ☐ Schimmelpilze (saisonale) ☐ Nahrungsmittel
☐ Kräuter ☐ Schimmelpilze ☐ Andere

3. Beschwerdezeitraum:

- a) ☐ saisonal,
 ☐ ganzjährig,
 ☐ ganzjährig mit saisonaler Verstärkung

b) Wann waren die Beschwerden besonders stark?

- | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Jan | Feb | Mär | Apr | Mai | Jun | Jul | Aug | Sep | Okt | Nov | Dez |

4. Frühere Therapien

4.a Wurde vorher eine andere Immuntherapie gegen Allergien durchgeführt?

Nein ☐ Ja ☐ Präparat

Allergenzusammensetzung

4.b Gab es andere schwere Erkrankungen und wie wurden sie behandelt?

.....

Wenn bei Frage 8. eine andere Angabe erfolgt als als „sehr gut“, dann bitte weiterfragen:

Hat sich seit Ende der Therapie Ihr Befinden oder der Medikamentenbedarf wieder verschlechtert?

Nein ☐ Ja ☐

Sehen Sie aktuell erneut einen Behandlungsbedarf?

Nein ☐ Ja ☐

9. Konjunktivitis

9.1 Wurden **vor der Therapie mit POLLINEX Quattro** während der Pollensaison Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
1 2 3 4 5 6

9.2 Wurden **nach der ersten Therapie mit POLLINEX Quattro** während der Pollensaison Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
1 2 3 4 5 6

9.3 Wurden **während des letzten Pollenfluges (2005)** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
 1 2 3 4 5 6

10. Rhinitis

10.1 Wurden **vor der Therapie mit POLLINEX Quattro** während der Pollensaison Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
 1 2 3 4 5 6

10.2 Wurden **nach der ersten Therapie mit POLLINEX Quattro** während der Pollensaison Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
 1 2 3 4 5 6

10.3 Wurden **während des letzten Pollenfluges (2005)** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**

11. Asthma

11.1 Wurden **vor der Therapie mit POLLINEX Quattro** während der Pollensaison Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
 1 2 3 4 5 6

11.2 Wurden **nach der ersten Therapie mit POLLINEX Quattro** während der Pollensaison Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
 1 2 3 4 5 6

11.3 Wurden **während des letzten Pollenfluges (2005)** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**

12. Atopische Dermatitis

12.1 Wurden **vor der Therapie mit POLLINEX Quattro** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
1 2 3 4 5 6

12.2 Wurden **nach Abschluss der Therapie mit POLLINEX Quattro** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
1 2 3 4 5 6

12.3 Wurden **während des letzten Pollenfluges (2005)** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**

13. Veränderungen

Gegenüber dem Zeitraum vor Beginn der Therapie mit POLLINEX Quattro ergaben sich folgende Veränderungen:

13.1 Patientenbefinden:

<input type="checkbox"/> beschwerdefrei	<input type="checkbox"/> sehr verbessert
<input type="checkbox"/> verbessert	<input type="checkbox"/> nicht verändert
<input type="checkbox"/> verschlechtert	<input type="checkbox"/> ungewiss

13.2 Medikamentenverbrauch:

- ☐ keine Medikamente ☐ erheblich verringert ☐ verringert
- ☐ zugenommen ☐ ungewiss

13.3 Allgemeine Beurteilung der Verträglichkeit:

Die Verträglichkeit war: ☐ sehr gut ☐ gut ☐ mäßig ☐ schlecht

14. Würden Sie die Therapie anderen Patienten weiterempfehlen?

- ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht

15. Wie wurde die Therapie beendet?

- ☐ Normaler erfolgreicher Abschluss
- ☐ Präparatbezogene Nebenwirkungen ☐ Patient lehnt Behandlung ab
- ☐ Ortswechsel ☐ Schwangerschaft ☐ Arztwechsel
- ☐ andere Gründe, welche:

.....

16. Haben Sie die Therapie früher als empfohlen abgebrochen (3 Therapiezyklen), weil Ihr Befinden sich bereits gut gebessert hatte?

- ☐ ja ☐ nein

17. Wie haben Sie die Therapie insgesamt empfunden?

1 problemlos.....6 lästig

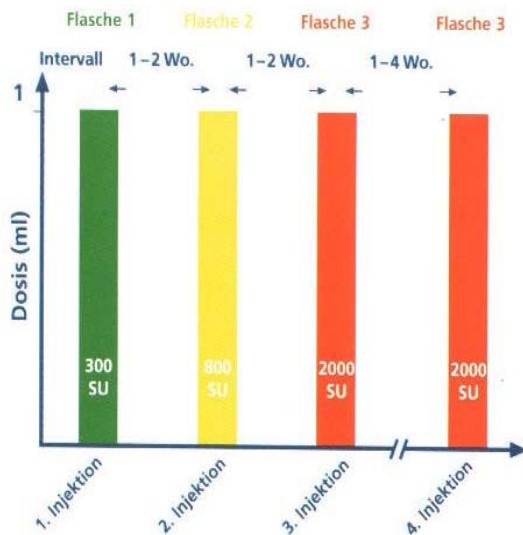
3.4 Die subkutane Immuntherapie mit Pollinex Quattro

POLLINEX Quattro (Abb. 5) wird für die subkutane spezifische Immuntherapie für Kinder ab 6 Jahren empfohlen. Die SIT wird präseasonal mit vier Injektionen, im Intervall von jeweils 1-2 Wochen durchgeführt. (Abb. 6) Die Therapiedauer beträgt drei Jahre. Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg kann die SIT bis zu 5 Jahren weitergeführt werden. POLLINEX Quattro enthält an L-Tyrosin adsorbierte glutaraldehydmodifizierte Pollenextrakte (Allergoide) standardisiert in Standardised Units (SU) und das Adjuvans MPL (50 µg/ml). Es wird als individuelle Rezeptur mit maximal vier Allergoiden verordnet. Zur Verfügung stehen Birke/Erle/Hasel, Birke, Gräser/Roggen, Beifuß, Wegerich, Gänsefuß, Ragweed (Traubenkraut) und auf Anfrage Olive und Parietaria (Glaskraut). (Bencard Allergie GmbH Deutschland 2006)

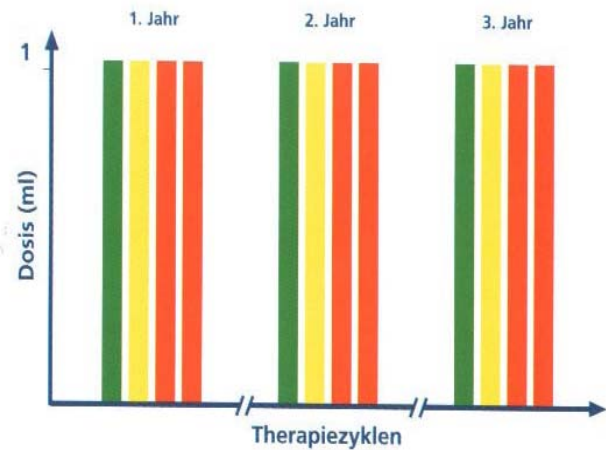


Abbildung 5: Pollinex Quattro (Bencard Allergie GmbH Deutschland 2006)

Dosierschema: 1 Jahr



Dosierschema: 3 Jahre

**Abbildung 6:** Dosieranleitung Pollinex Quattro (Bencard-Pollinex Quattro 2006)

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Excel und SPSS. Im Rahmen der Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit dem medizinischen Institut für Statistik ein Randomogenitätstest durchgeführt.

Es wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test durchgeführt unter der Voraussetzung nicht normalverteilter Stichproben. Es gilt $p < 0,05$ ist statistisch signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Allergie-Verteilung

Die von Dr. Scherf zur Verfügung gestellte Patientenliste beinhaltete 171 Telefonnummern von Patienten, mit denen er die Immuntherapie mit Pollinex Quattro durchgeführt hatte. 48 Personen konnten nicht erreicht werden bzw. die Telefonnummer war nicht mehr aktuell. Weitere 5 Patienten waren nicht bereit an der Befragung teilzunehmen. Die Befragung erfolgte schließlich mit 118 Patienten telefonisch durchgeführt. Alle Befragten hatten die Therapie durchgeführt und waren auch zur Beantwortung des Fragebogens bereit, so dass 118 Teilnehmer, davon 46,6% weiblich und 53,4% männlich (Abb.9), in die Auswertung einbezogen werden konnten. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Die Patienten verteilten sich auf die zu erfragenden Allergien:

Bäume, Gräser, Kräuter, Milben, Schimmelpilze, Haustiere und Nahrungsmittel wobei Patienten mit Mehrfachallergien vorkamen. Abbildung 10 stellt die genaue Verteilung dar. Die am häufigsten auftretenden Allergien waren, bei den saisonalen Allergenen, Gräser und Bäume, vor allem Birke, Hasel und Erle und bei ganzjährigen Allergenen die Hausstaubmilben.

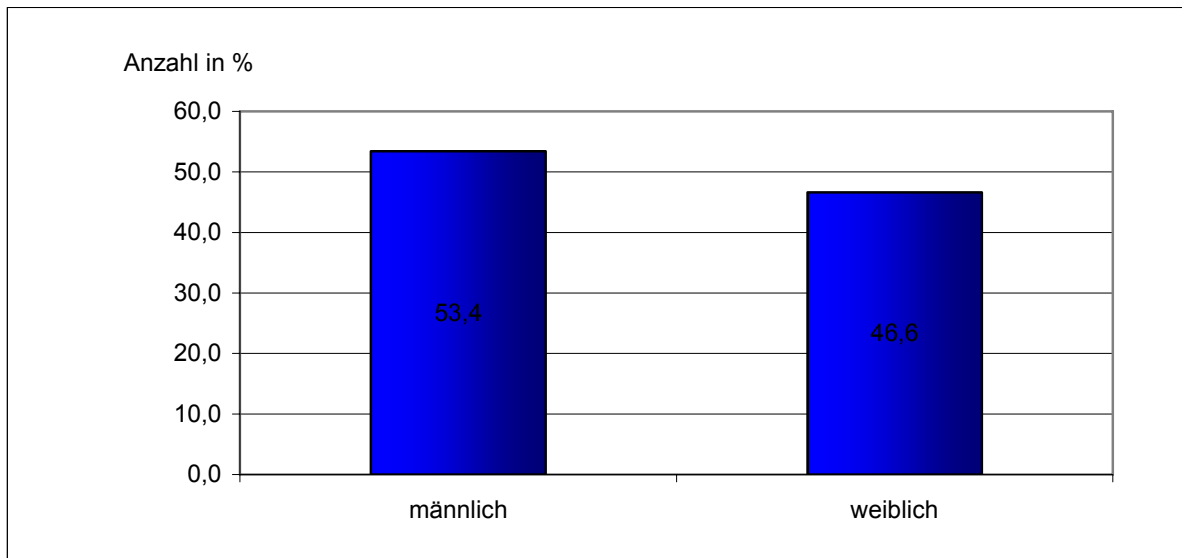


Abbildung 9: Geschlecht der Patienten (n=118)

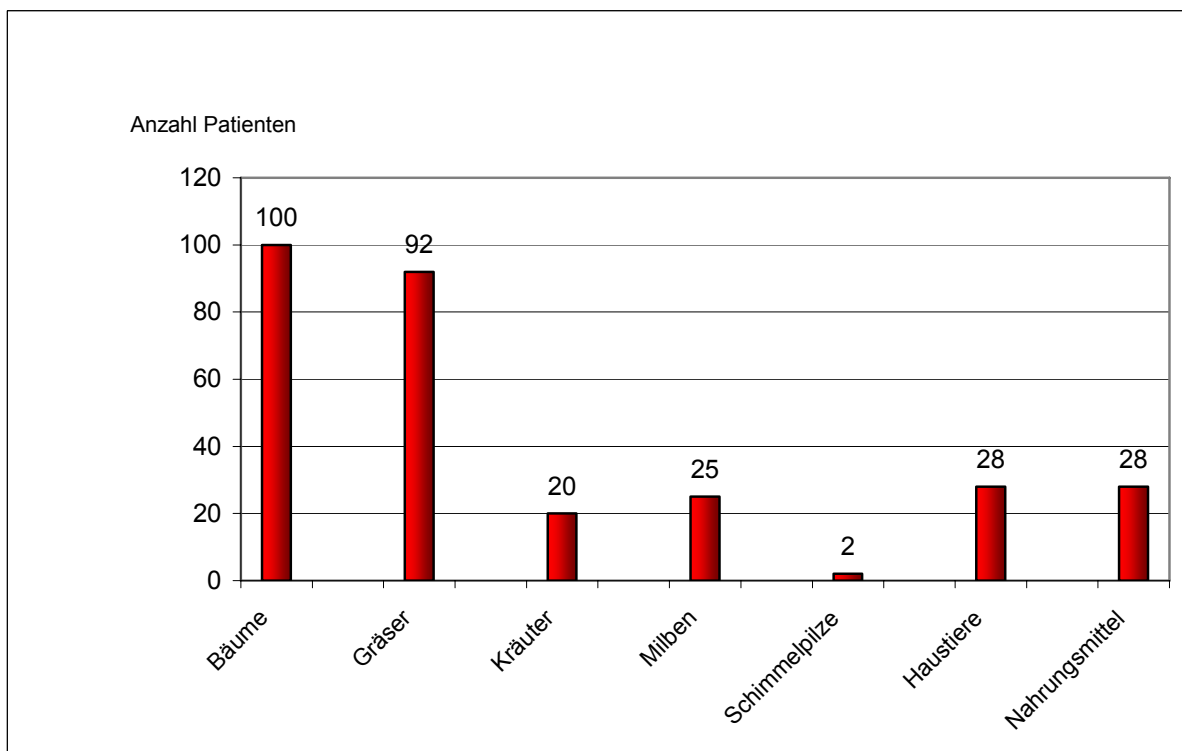


Abbildung 10: Verteilung der Allergien nach Selbstausskunft der befragten Patienten
 Mehrfachnennungen waren möglich (n=118)

4.2 Beschwerdezeiträume

Die Beschwerdezeiträume verteilten sich folgendermaßen:

73% der Patienten klagten über saisonale Beschwerden, 8% über ganzjährige Beschwerden und 19% leiden unter ganzjährigen Beschwerden mit saisonaler Verstärkung. (Abb. 11)

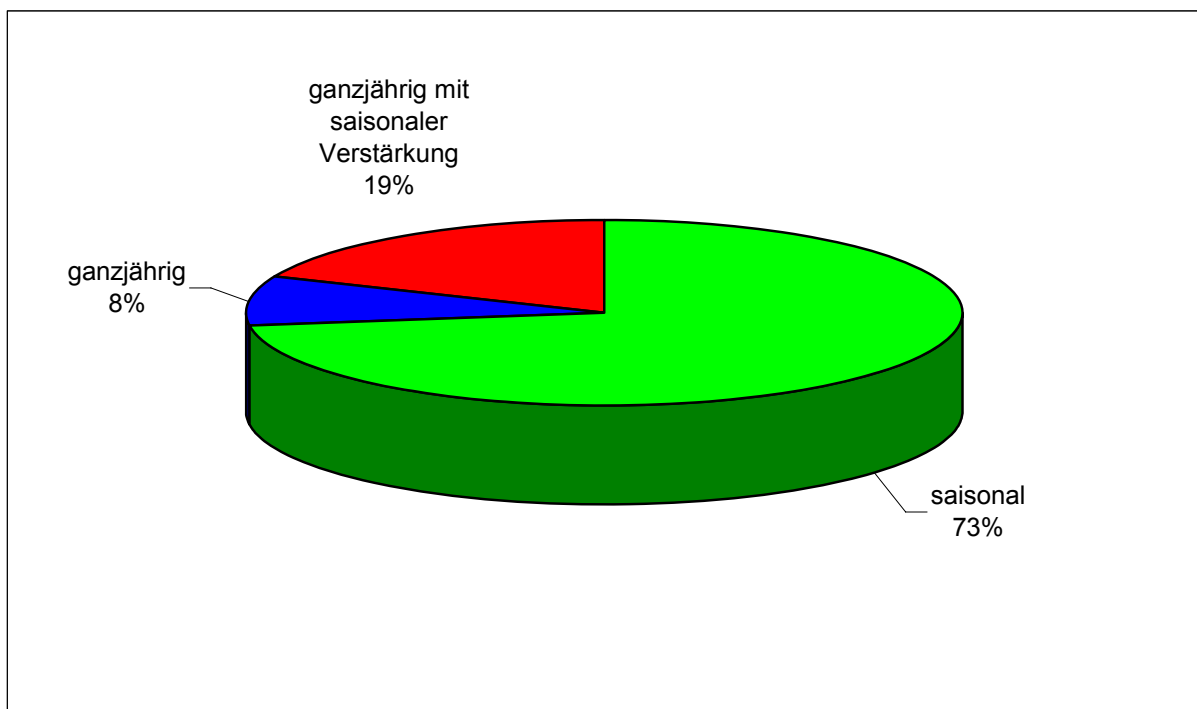


Abbildung 11: Beschwerdezeitraum (n=118)

4.3 Zeitraum nach Therapieende

Die 118 Patienten befinden sich, wie Abbildung 12 zeigt, im Zeitraum von weniger als einem Jahr bis über 5 Jahre nach der Therapie. Bei dem Anteil an Patienten der den Abschluss erst ein Jahre und weniger hinter sich hat, kann man bei den Beobachtungen, nach diesem Zeitraum, eher von Tendenzen sprechen als von signifikante Ergebnissen. Im Durchschnitt lag das Ende der Therapie 2,8 Jahre zurück.

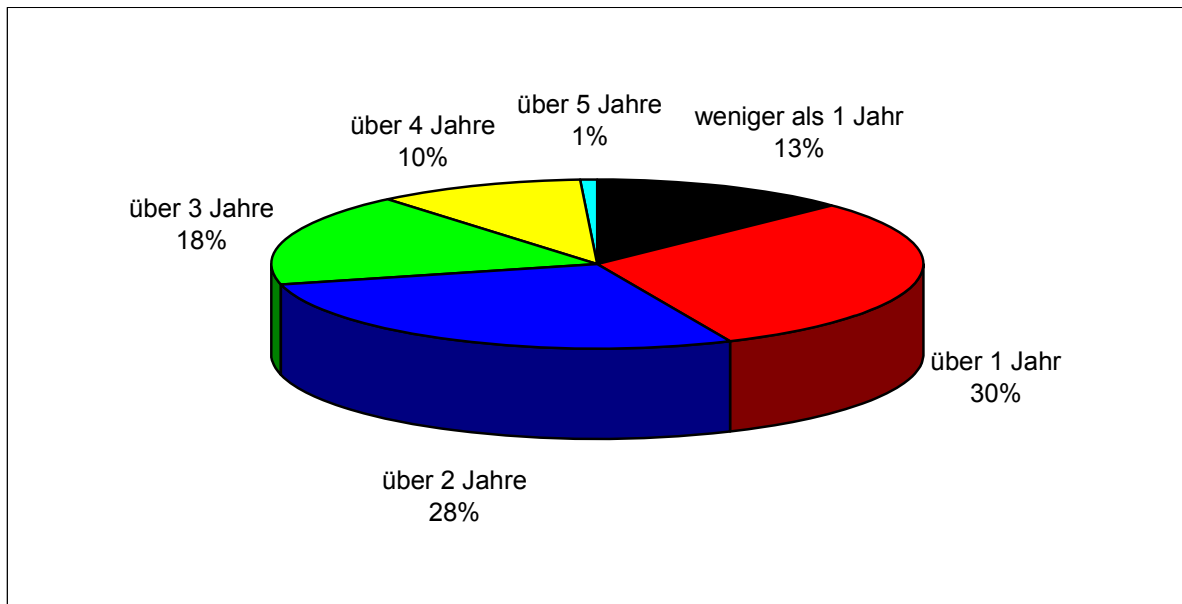


Abbildung 12: Zeitraum nach Therapieende (n=118) (Bei allen Befragten lag mindestens eine Allergiesaison zwischen Therapieende und Befragung.)

4.4 Altersabhängigkeit

Der Zeitraum vom Symptombeginn bis zum Therapiebeginn war bei den Befragten sehr unterschiedlich. Wie Abbildung 13 zeigt, begannen lediglich 32% sofort mit der Therapie. Bei über 30% erfolgte die Therapie erst nach 5 Jahren oder später.

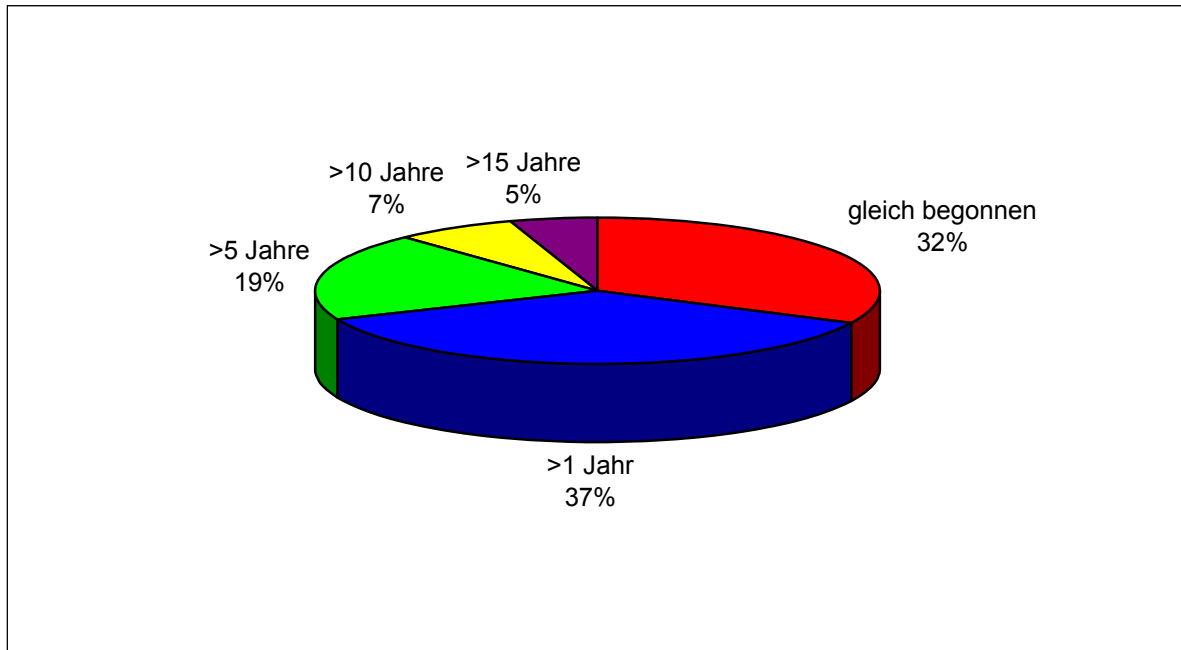


Abbildung 13: Zeitraum von Symptombeginn bis Beginn der Therapie (n=118)

4.5 Befinden

Bevor auf die einzelnen Symptome eingegangen wurde, gab es eine Frage nach dem Befinden allgemein, mit der Kategorisierung „+++“ = sehr gut bis „---“ = sehr schlecht. Die zu beurteilenden Zeitpunkte waren 1. vor Therapiebeginn, 2. kurz nach Therapie und 3. zum Befragungszeitpunkt d.h. eine Saison bis mehrere Jahre nach Therapie. Vor Therapiebeginn gaben die meisten der Befragten die Kategorie „—“ = schlecht, während bzw. kurz nach der Therapie die Kategorie „+“ = befriedigend und zum jetzigen Zeitpunkt die Kategorie „++“ = gut an. In den Abbildungen 14 bis 16 werden die genauen Verteilungen dargestellt. Es lässt sich also ein signifikanter Besserungstrend erkennen, der in den meisten Fällen erheblich ist. ($p = 0,001$)

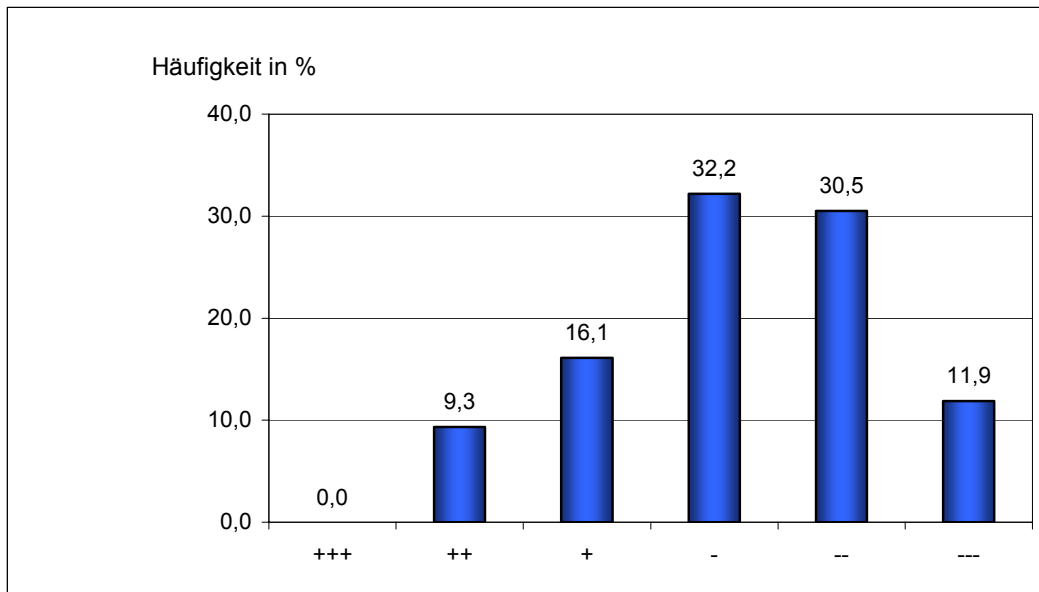


Abbildung 14: Allgemeinbefinden vor Therapiebeginn (n=118)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

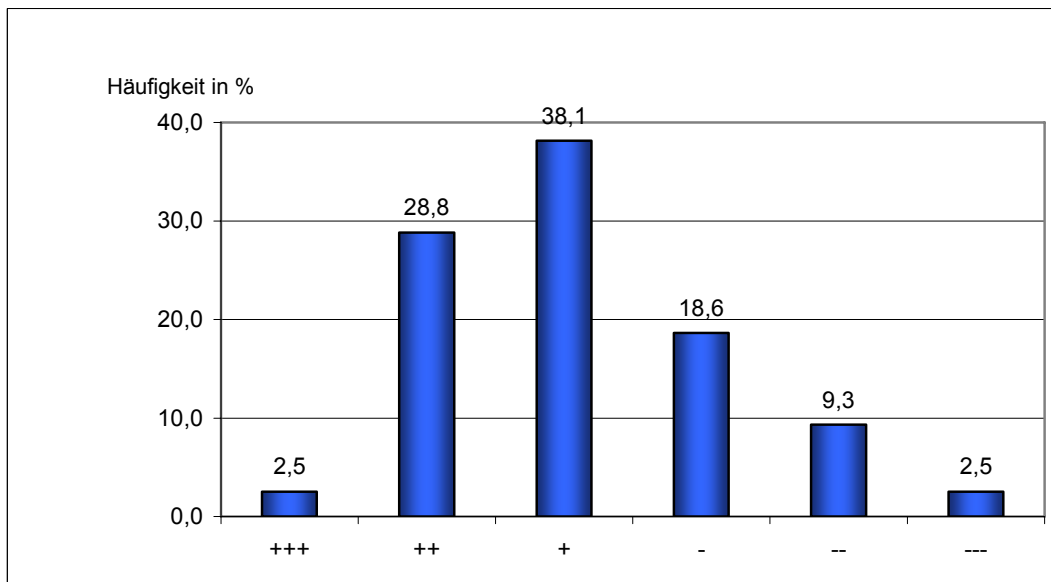


Abbildung 15: Allgemeinbefinden nach erster Therapie (n=118)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

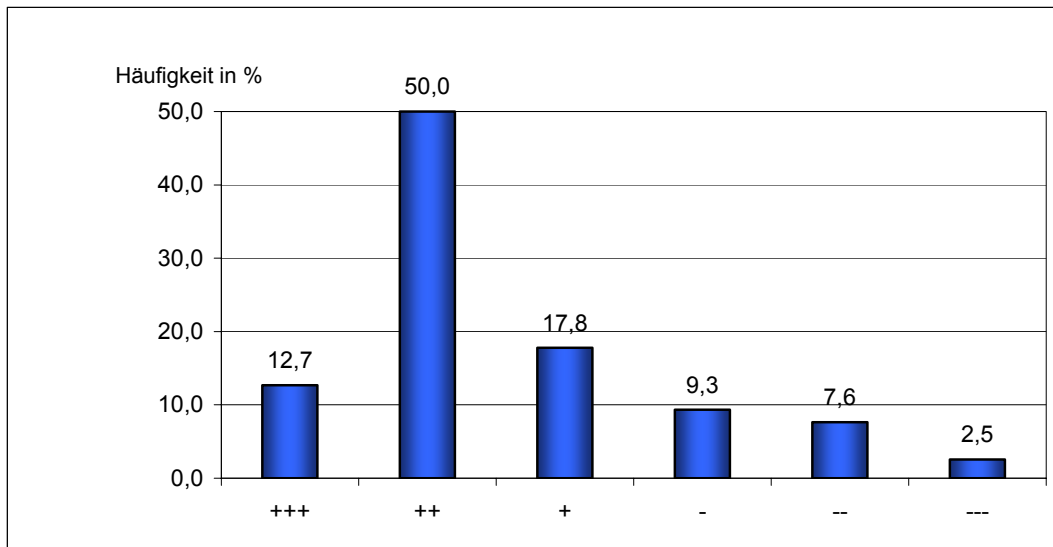


Abbildung 16: Allgemeinbefinden zum Befragungszeitpunkt (n=118)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.6 Wirkung auf die einzelnen Symptome

4.6.1 Konjunktivitis

Nun wurde eine genauere Auswertung der Fragen nach den Veränderungen im Befinden und Medikamentengebrauch im Bezug auf die einzelnen Symptome Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma und atopische Dermatitis vorgenommen. Auch hier wurde wieder zu den Zeitpunkten vor, während und nach Therapie befragt. Im Bezug auf den Medikamentengebrauch standen nur ja oder nein zur Auswahl.

Die Beschreibung des Befindens wurde wieder mit Hilfe der Noten 1-6, zu den jeweiligen Zeitpunkten, ermittelt.

107 Betroffene litten unter konjunktivalen Symptomen.

Die Patienten gaben ihren Medikamentengebrauch zu den einzelnen Zeitpunkten wie in Abbildung 17 dargestellt an. Es lässt sich ein leichter Rückgang im Verbrauch von 46,7% auf 32,7% erkennen. Während der Therapie ist ein kurzfristiger Anstieg des Medikamentengebrauchs auf 54,2% zu erkennen

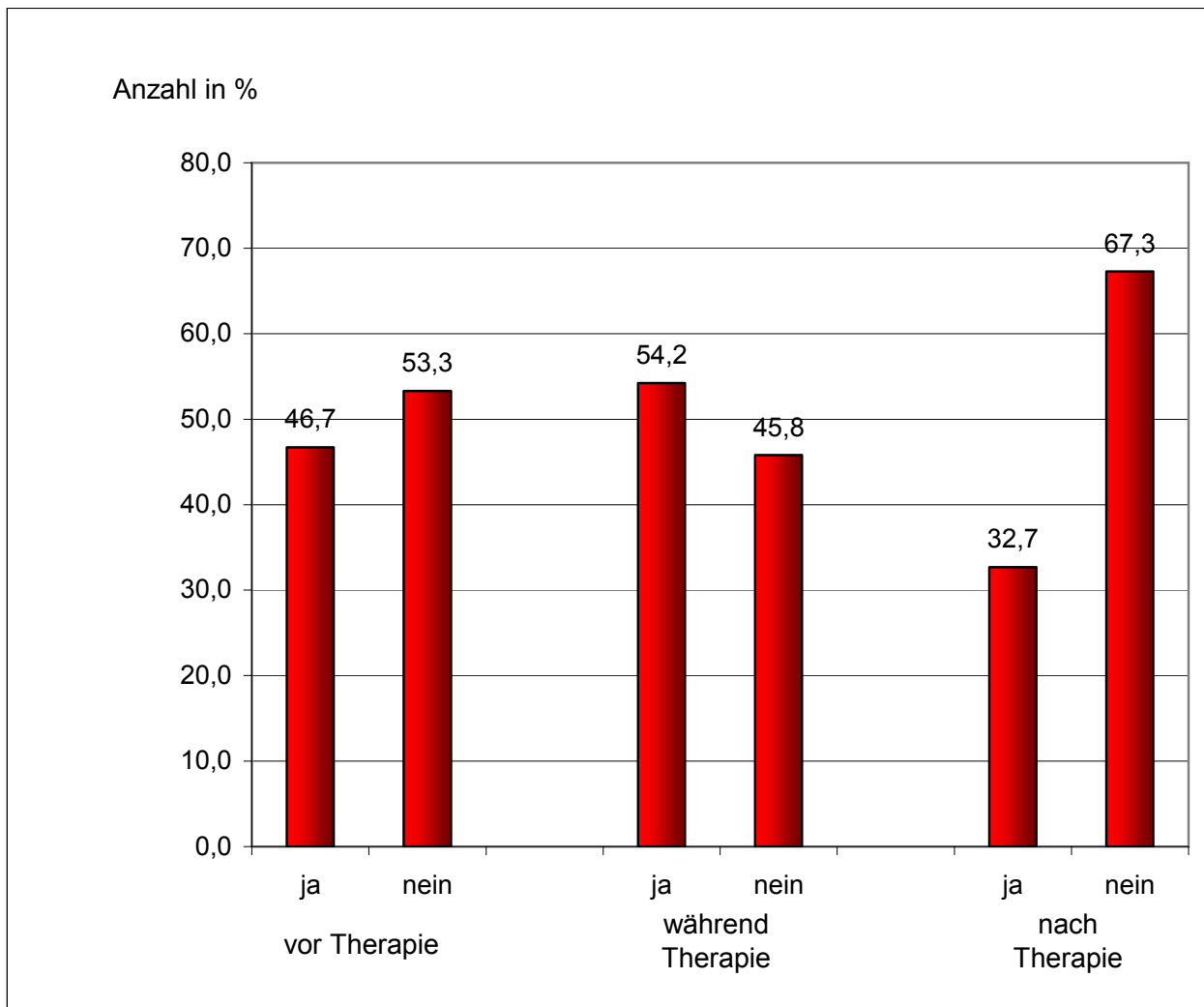


Abbildung 17 : Medikamentenverbrauch bei Konjunktivitis (n=107)

Die signifikante Änderung des Befindens im Bezug auf diese konjunktivalen Symptome ist in Abbildung 18 gut erkennbar ($p= 0,001$). Die, sich vor der Behandlung größtenteils auf „-“

= mäßig und „--“ = schlecht einschätzenden Patienten, lassen eine Verbesserung um einige Einheiten in die Kategorie „+++“ = sehr gut und „++“ = gut erkennen, in der sich nach Therapie über 60% bewegen.

Rund 5% sehen sich, nach ihrer Einschätzung, aber auch nach Therapieende noch in den Kategorien schlecht und sehr schlecht.

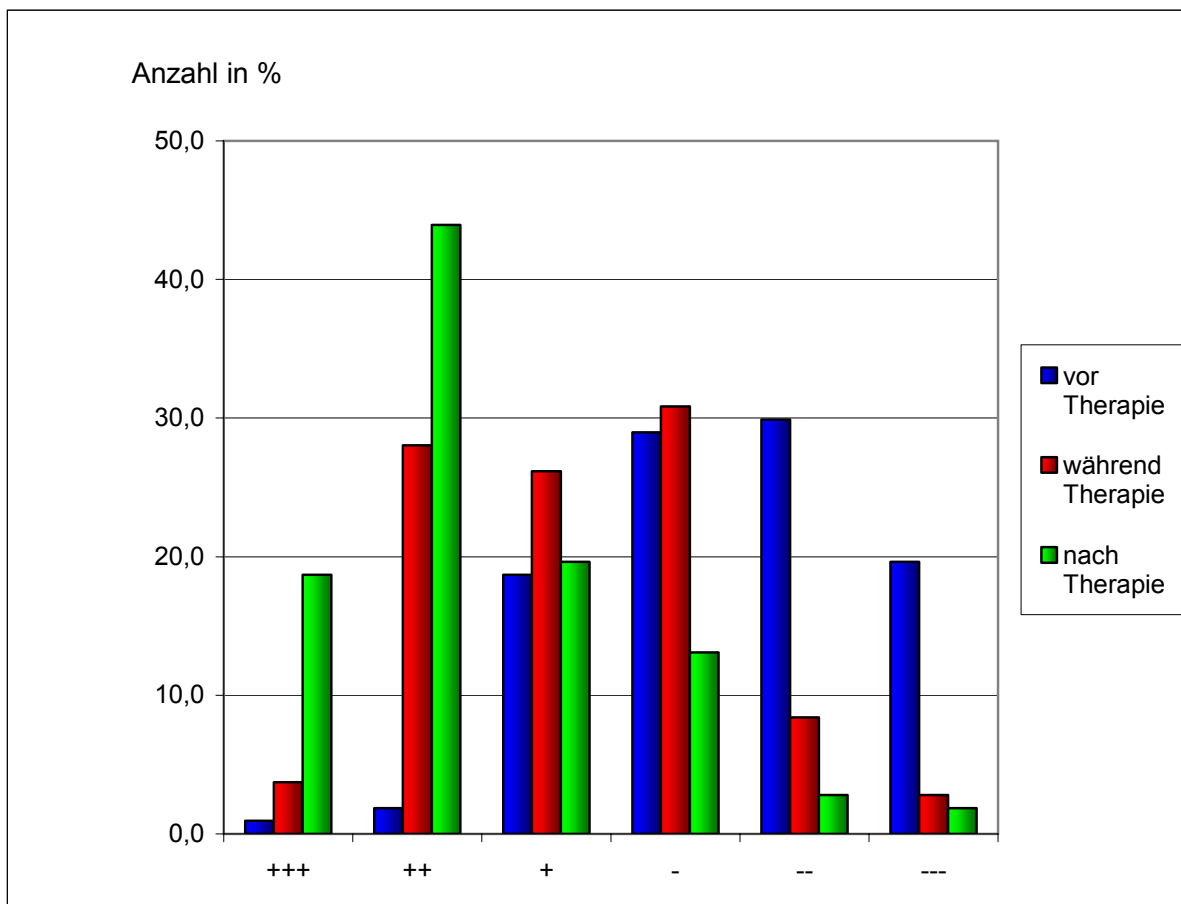


Abbildung 18: Befinden bei Konjunktivitis (n=107)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.6.2 Rhinitis

Mit 112 Betroffenen Patienten war Rhinitis das am häufigsten auftretende allergische Symptom. Betroffene dieser Symptomatik hatten vor Therapie einen noch höheren Medikamentenverbrauch als Konjunktivitispatienten

Wie in Abb. 19 zu erkennen ist die Rückläufigkeit des Medikamentengebrauchs bei der Rhinitis schon deutlicher von 57,1% auf 40,2%. Aber auch hier ist ein leichter Anstieg während der Therapie zu erkennen.

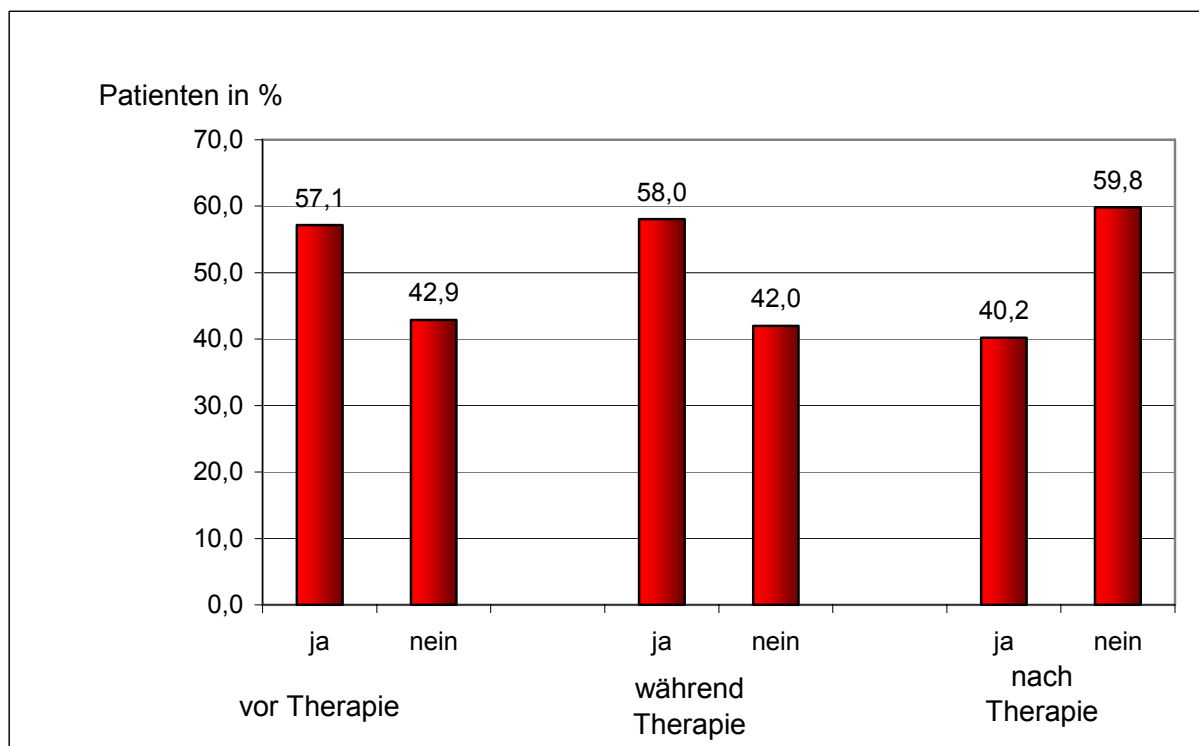


Abbildung 19: Medikamentengebrauch bei Rhinitis (n=112)

Bei der Einschätzung des Befindens, in Bezug auf die Rhinitis ist wiederum eine signifikante Verbesserung zu erkennen. ($p=0,001$) Während vor der Therapie 82% der Befragten im Bereich von mäßig bis sehr schlecht lagen, befinden sich nach der Therapie 79% im Bereich von erträglich bis sehr gut.

Schon nach der ersten Behandlung ist eine deutliche Verbesserung zu erkennen. (Abb. 20)

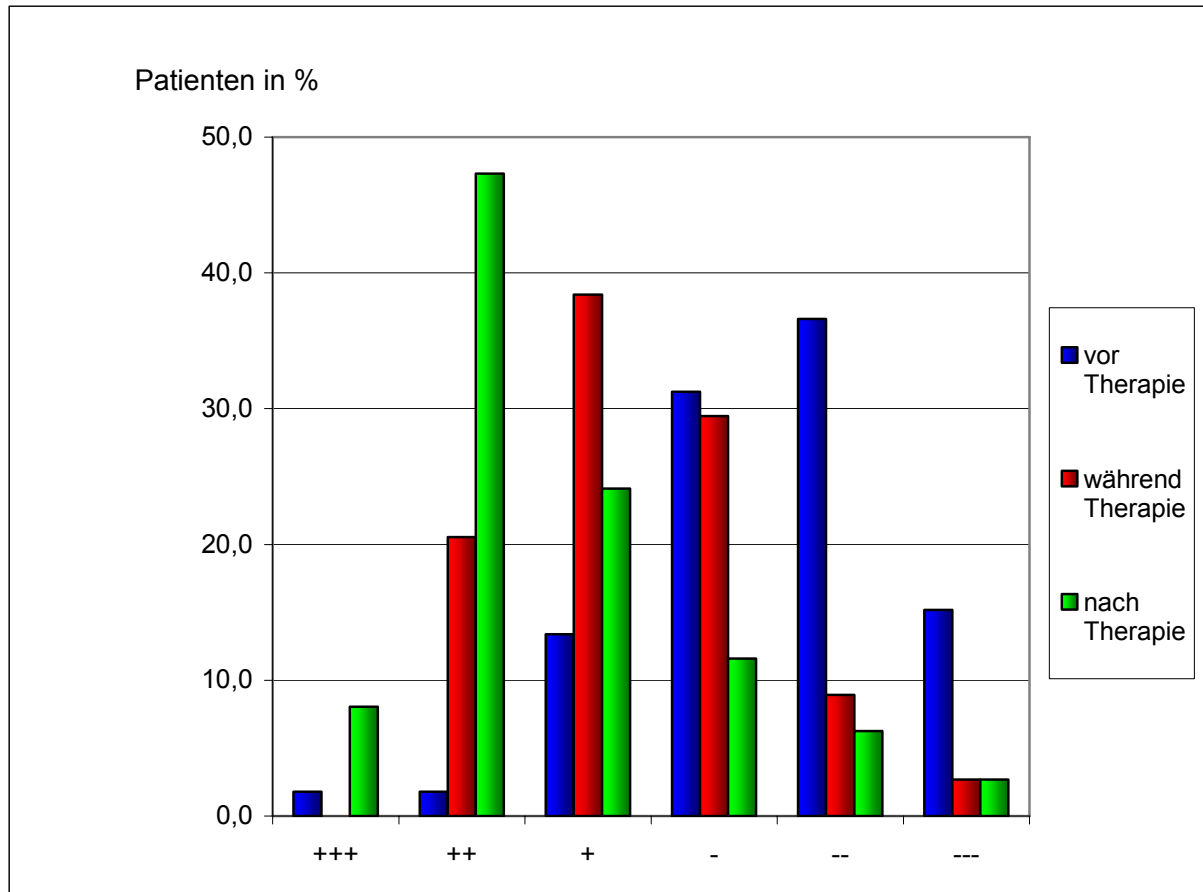


Abbildung 20: Befinden bei Rhinitis (n=112)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.6.3 Asthma

Asthmatische Beschwerden im Zusammenhang mit der Allergie treten, im Vergleich zur Konjunktivitis bzw. Rhinitis bei weniger Patienten auf (n=35), bzw. wird es seltener als schwerwiegend beschrieben. (Abb. 21b). Wenn man sich in Abb. 21a den Medikamentengebrauch anschaut, kann man lediglich eine Verbesserung um 2,9%

erkennen. In vielen Fällen handelt es sich jedoch ausschließlich noch um Notfallspray, welches äußerst selten zum Einsatz kommt und nur für den evtl. eintretenden Ernstfall vom Patienten immer mitgeführt wird.

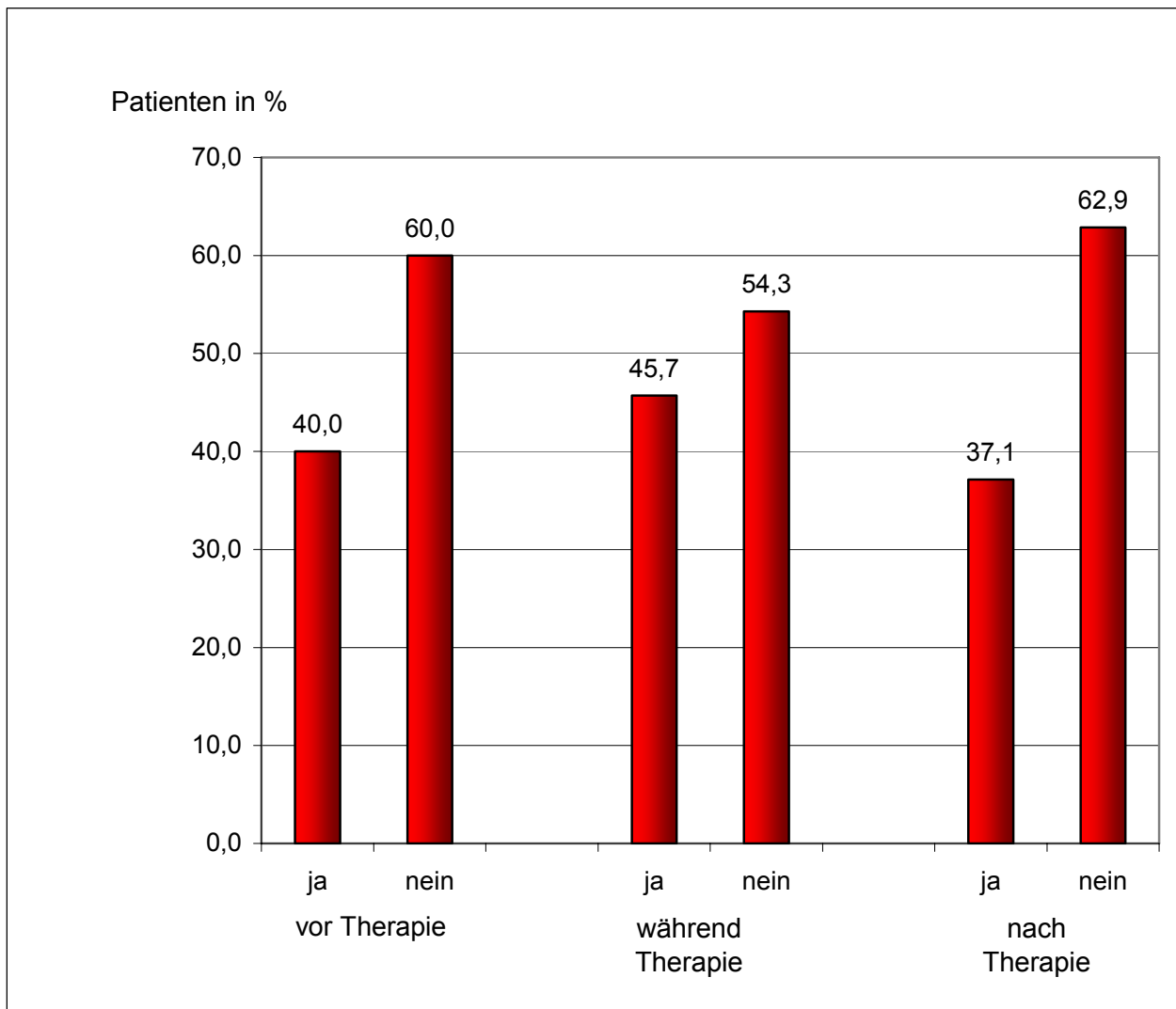


Abbildung 21a: Medikamentengebrauch bei Asthma (n=35)

Es wird jedoch deutlich, dass sich der Anteil an Patienten, der vor der Therapie mit der Situation nicht zufrieden war (mäßig bis sehr schlecht) um fast die Hälfte reduziert hat. (Abb. 21b)

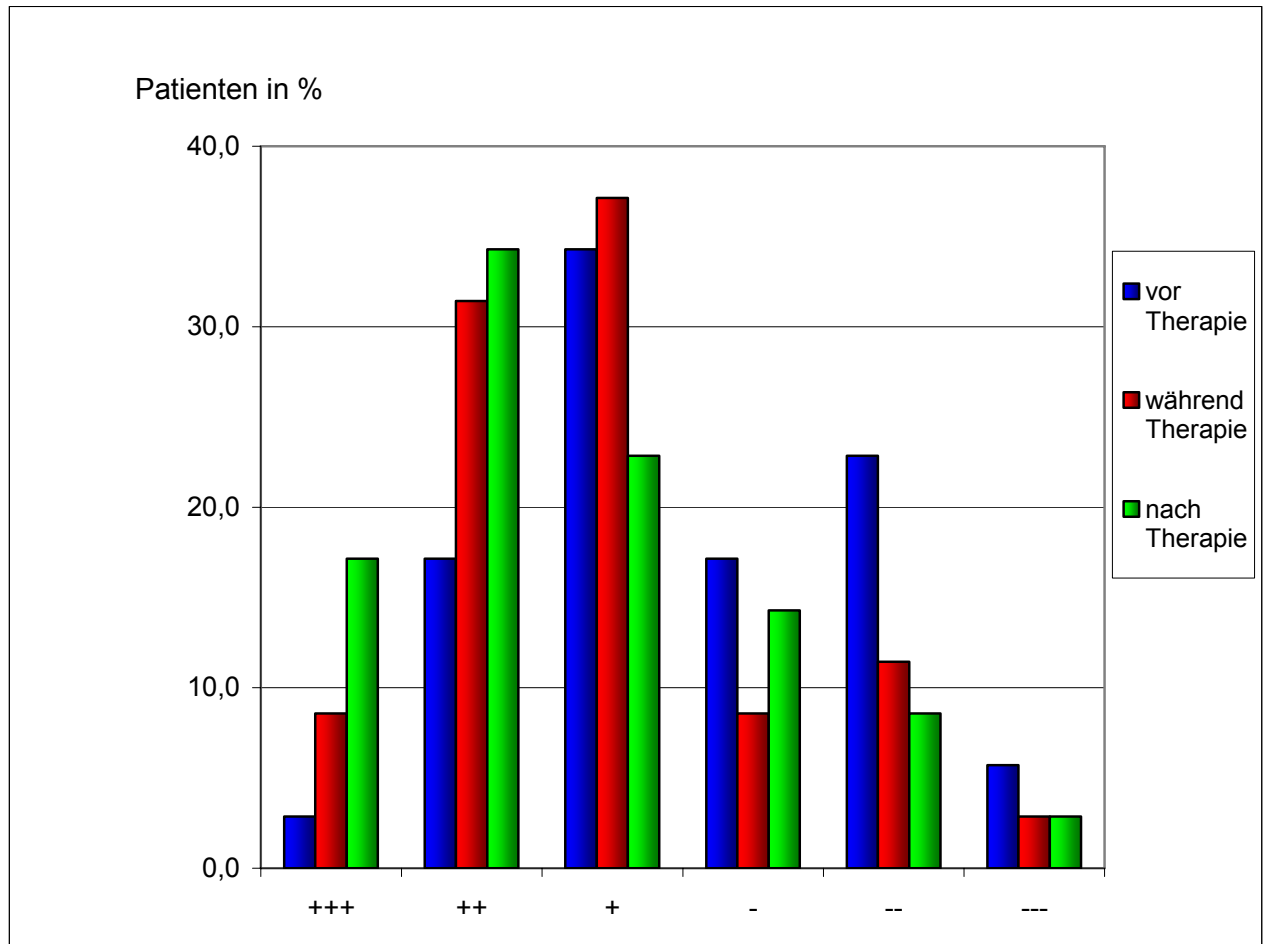


Abbildung 21b: Befinden bei allergischen Asthma (n=35)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ = erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.6.4 Atopische Dermatitis

Mit nur 24 betroffenen Personen nimmt die atopische Dermatitis einen relativ geringen Anteil der allergischen Symptomatik ein. Aus Abb. 22a ist erkennbar, dass von diesen

Patienten nur 37% unter medikamentöser Behandlung standen. Im Vergleich dazu konnte dieser Wert auf 29% reduziert werden.

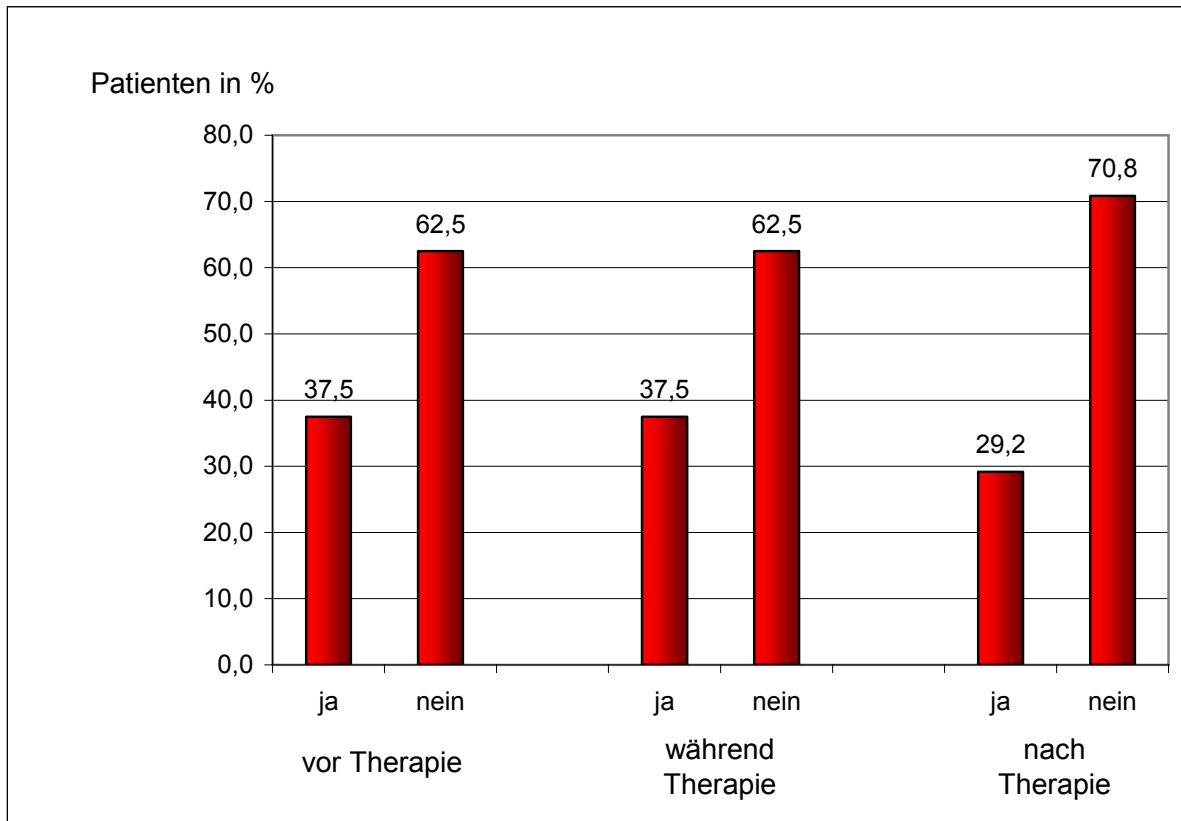


Abbildung 22a: Medikamentenverbrauch bei atopischer Dermatitis (n=24)

Das Befinden bei atopischer Dermatitis verbesserte sich, wie in Abbildung 22b deutlich wird, sehr. Lag vor Therapiebeginn der Anteil derer im Bereich mäßig und schlechter, noch bei über 60%, befindet er sich nun bei ca. 25%. Auffällig ist auch, dass bereits nach der ersten Behandlung, kein Patient sein Befinden noch mit „sehr schlecht“ einschätzte.

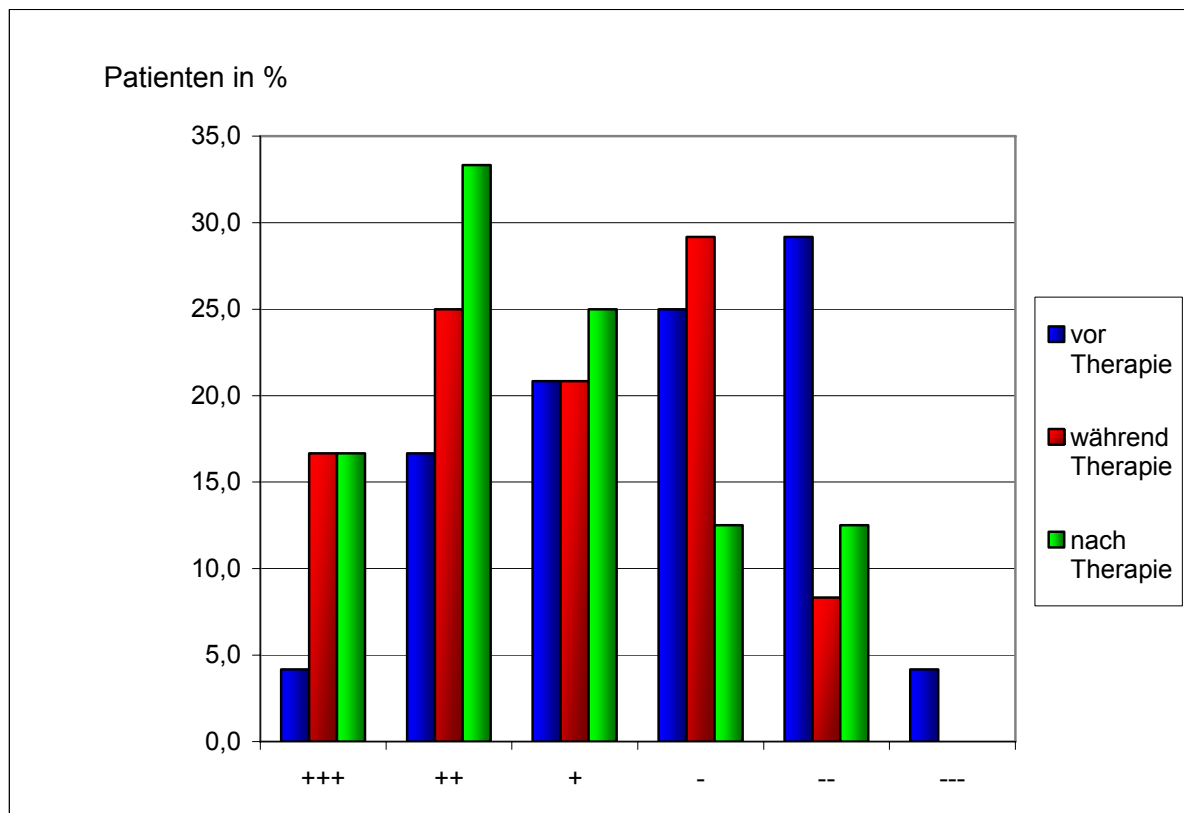


Abbildung 22b: Befinden bei atopischer Dermatitis (n =24)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ = erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.7. Status Präsens

4.7.1 Medikamentengebrauch

Die Patienten wurden zur Änderung ihres Medikamentenverbrauchs von vor Therapie bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung befragt. Dabei wurde deutlich, dass es zu einer Verringerung der eingenommenen Medikamentenmenge kam. 51% benötigten zum Befragungszeitpunkt überhaupt keine Medikamente mehr. In Abbildung 23 ist die Veränderung des Verbrauchs dargestellt.

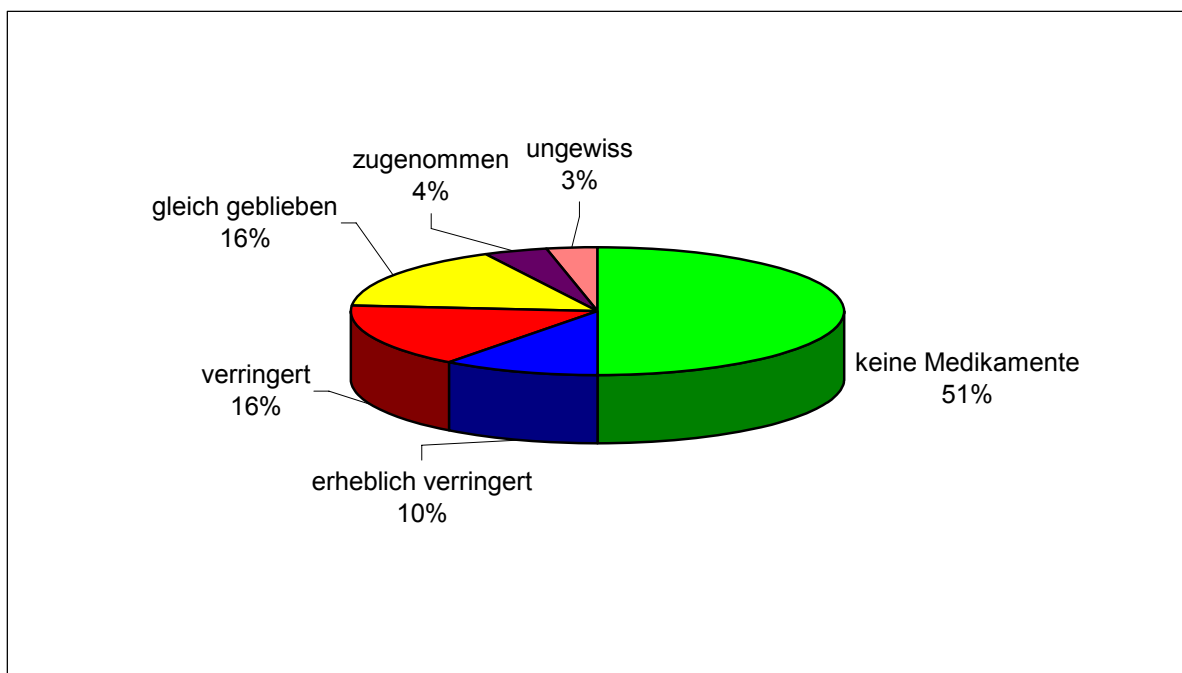


Abbildung 23: Änderung des Medikamentengebrauchs (von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt, n =118)

4.7.2 Befinden nach Therapie

Abbildung 24 zeigt erneut die Einschätzung des Patientenbefindens zum Befragungszeitpunkt. Hierbei wurde der Patient aufgefordert aus den Kategorien „beschwerdefrei“, „sehr verbessert“, „verbessert“, „unverändert“ und „verschlechtert“ auszuwählen. Auch hier wird deutlich sichtbar, dass es bei 87% zu einer Besserung durch die Behandlung kam. Diese Frage diente zu Überprüfung des Verständnisses der Einschätzung des Befindens in den entsprechenden Kategorien. Da die Ergebnisse relativ gut korrelieren, ist von einer korrekten Beantwortung der Fragen auszugehen.

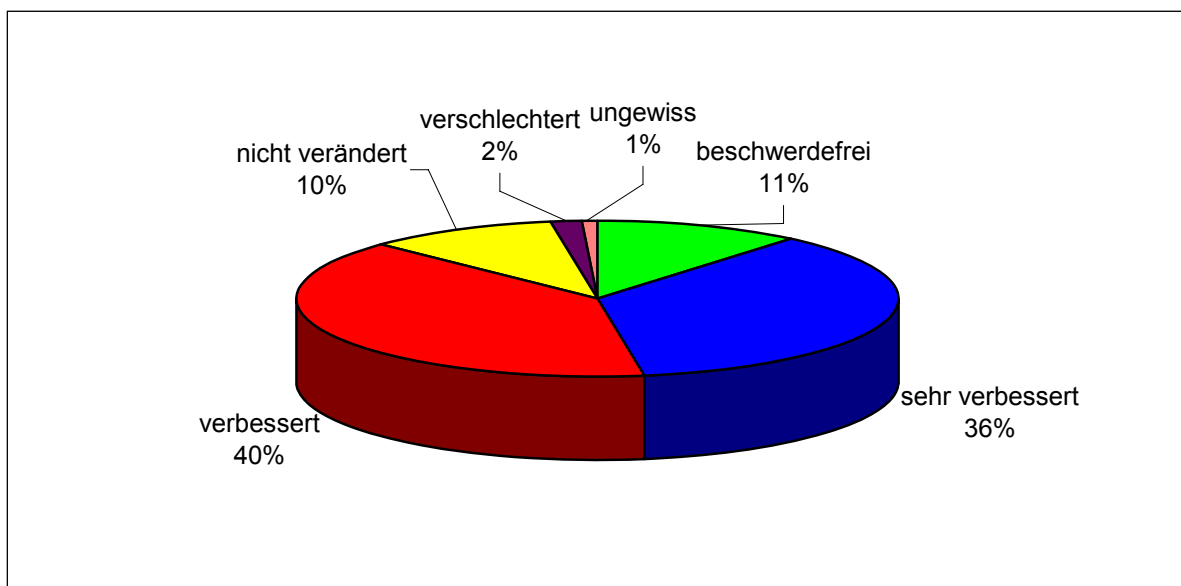


Abbildung 24: Patientenbefinden zu Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor Behandlung (n=118)

4.8 Therapieende

Insgesamt kann man von sehr guten Behandlungserfolgen sprechen. 66% der Patienten können die Therapie erfolgreich abschließen, nur 1% hatten so starke Nebenwirkungen, dass ein Abbruch nötig war. Wie Abbildung 25 zeigt, lehnten 14% die Behandlung ab, was hauptsächlich mit zu großem Aufwand oder ausbleibender Besserung begründet wird.

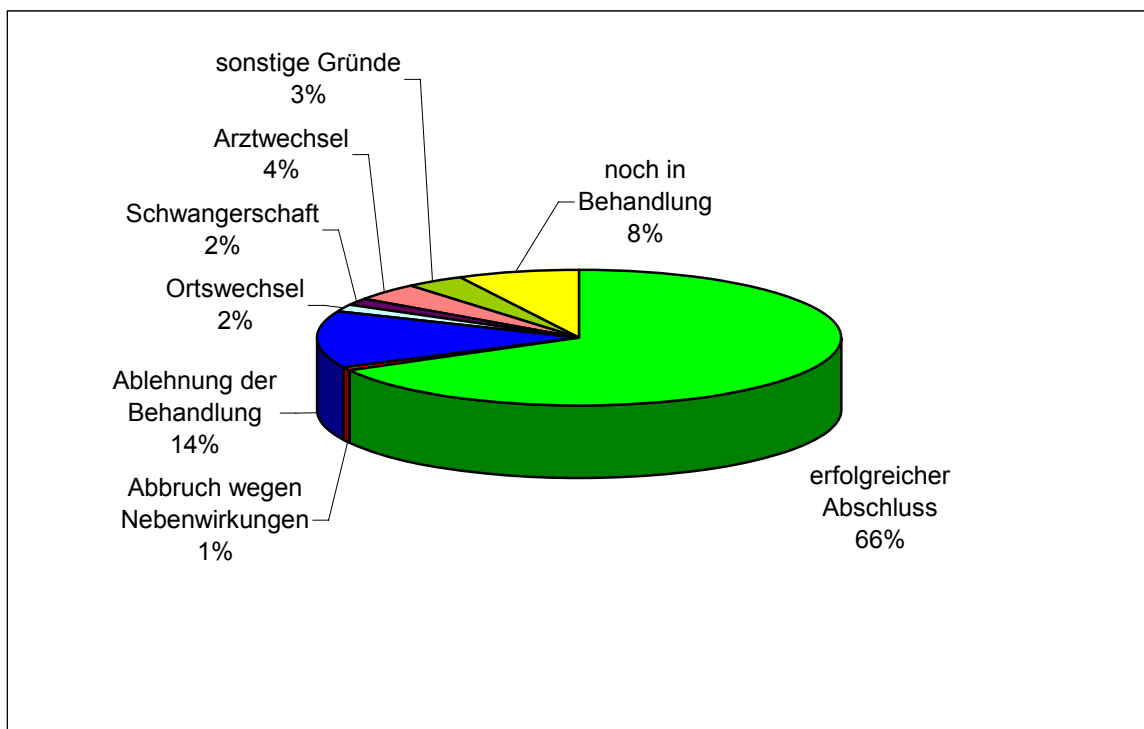


Abbildung 25: Therapieende (n=118)

4.9 Einschätzung der Therapie

Die Verträglichkeit des Medikamentes wurde von über 80% der Befragten mit gut bzw. sehr gut beschrieben. Bei den restlichen Personen kam es hauptsächlich zu Nebenwirkungen wie Juckreiz, Rötung, Schwellung und Schmerz an der Einstichstelle der Spritze. (Abb. 26)

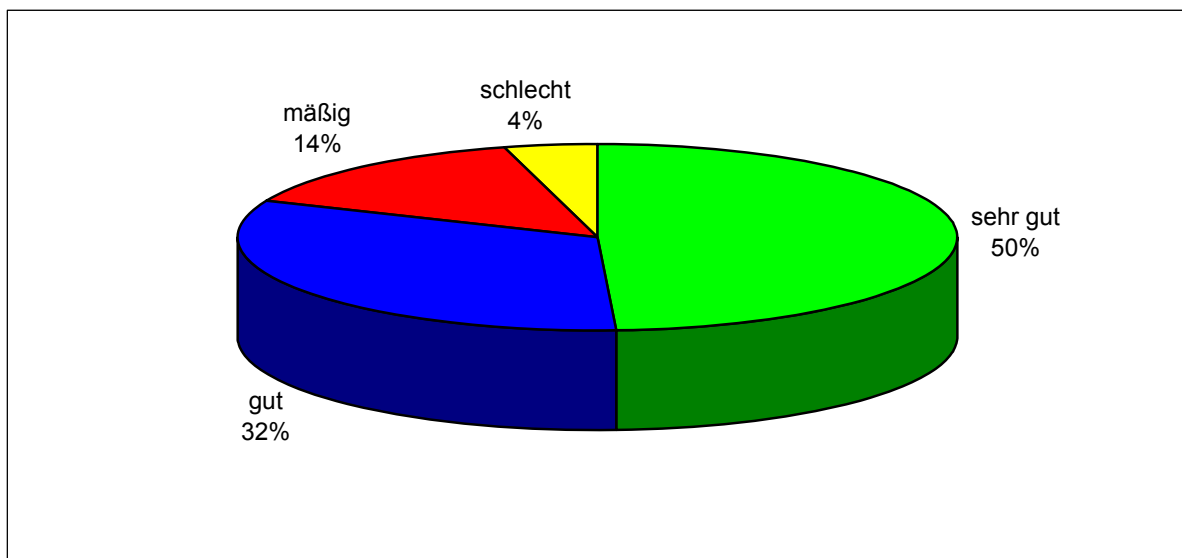


Abbildung 26: Beurteilung der Verträglichkeit des Medikamentes (n=118)

Nach Therapieende gaben 33,9% einen erneuten Behandlungsbedarf an, meist um die Restsymptome möglichst noch vollständig zu beseitigen. Die restlichen 66,1% beendeten die Behandlung mit so guten Ergebnissen, dass auch bis zum Befragungszeitpunkt keine Nachbehandlung mehr nötig war. (Abb. 27)

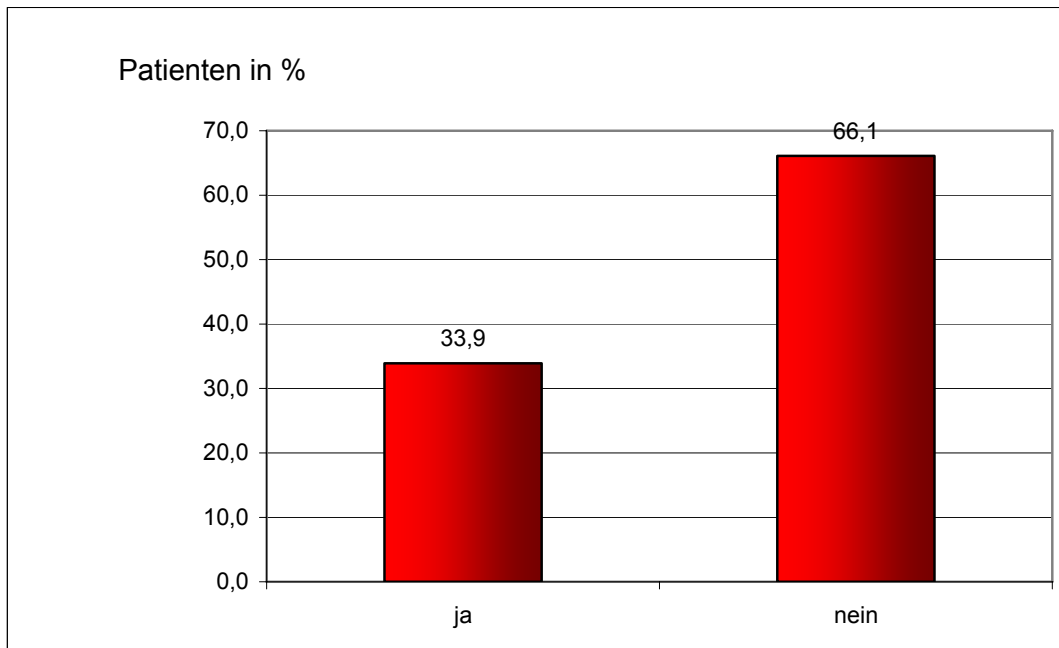


Abbildung 27: Erneuter Behandlungsbedarf (n=118)

80,5% aller Patienten finden die Behandlung empfehlenswert und würden jederzeit anderen Betroffenen dazu raten, 13,6% fanden die Therapie zu aufwendig oder nicht erfolgreich und sehen von einer Weiterempfehlung ab. 5,9% sind sich unschlüssig. (Abb. 28)

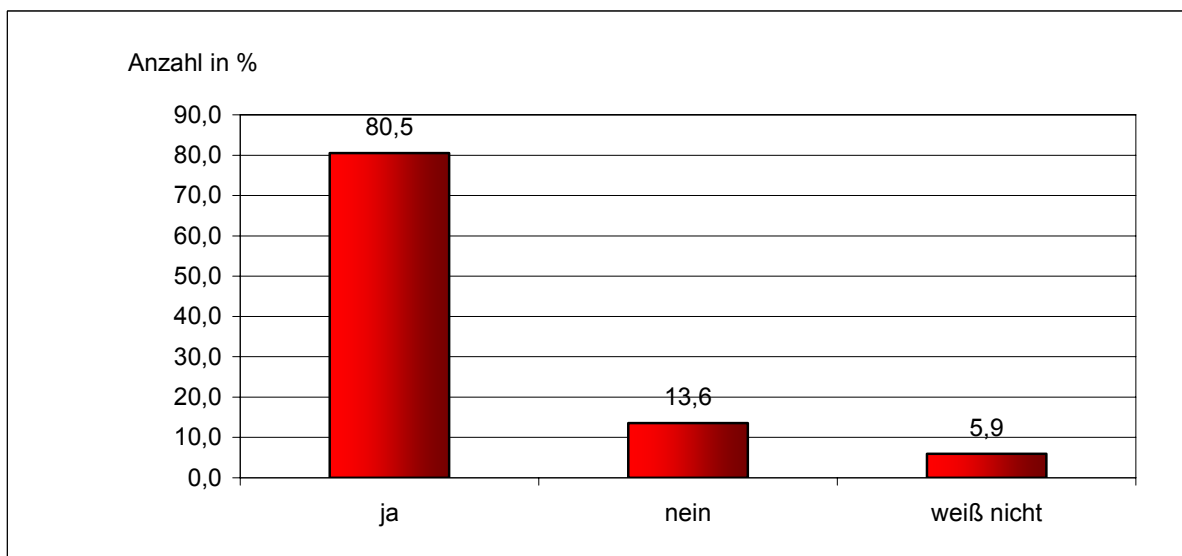


Abbildung 28: Weiterempfehlung (n=118)

Über das Auftreten neuer Allergien nach Behandlung klagten nur 6,8% der von uns befragten Personen (Abb. 29).

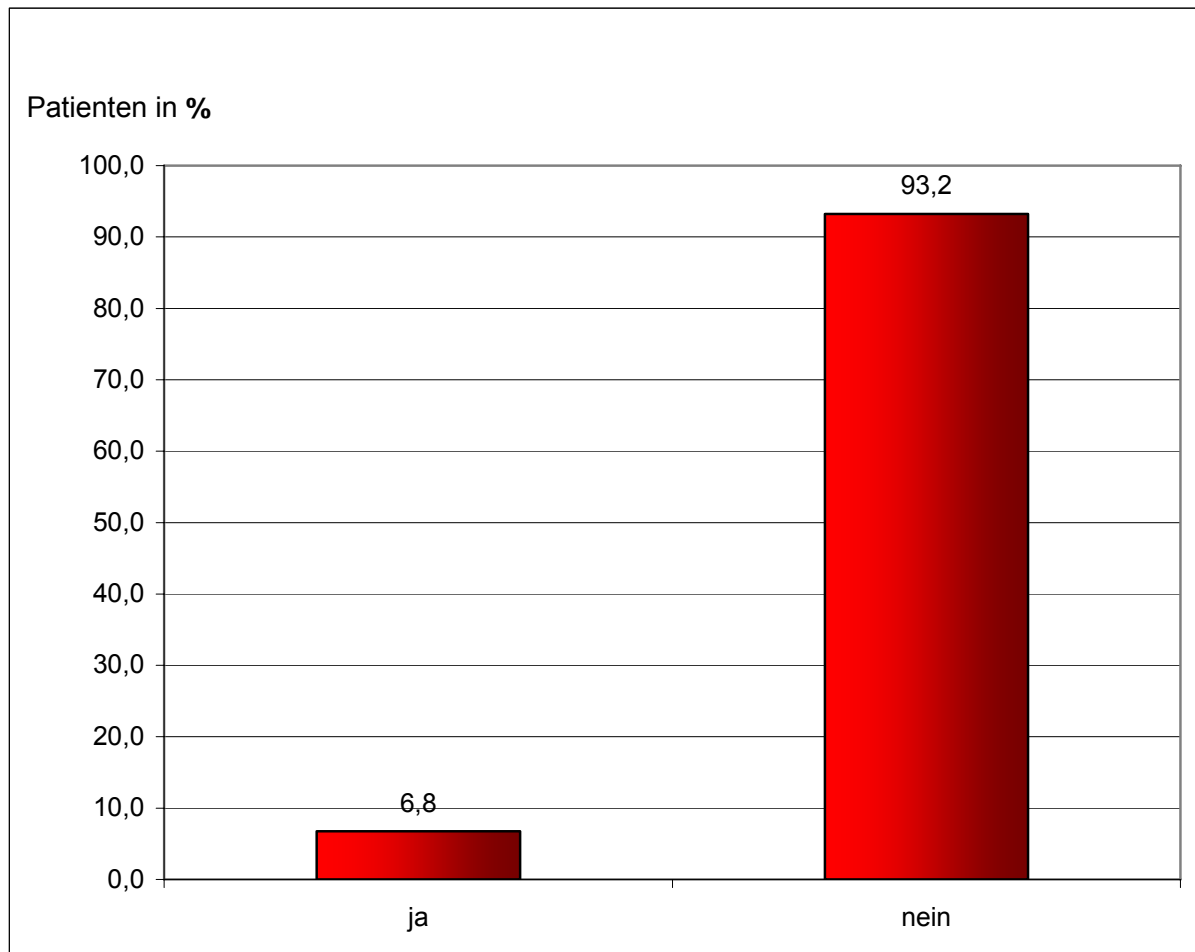


Abbildung 29: Auftreten neuer Allergie nach Behandlung (n=118)

In Abbildung 30 kann man erkennen, dass lediglich 11% der Patienten über eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes seit Therapieende bis zum Befragungszeitpunkt klagte.

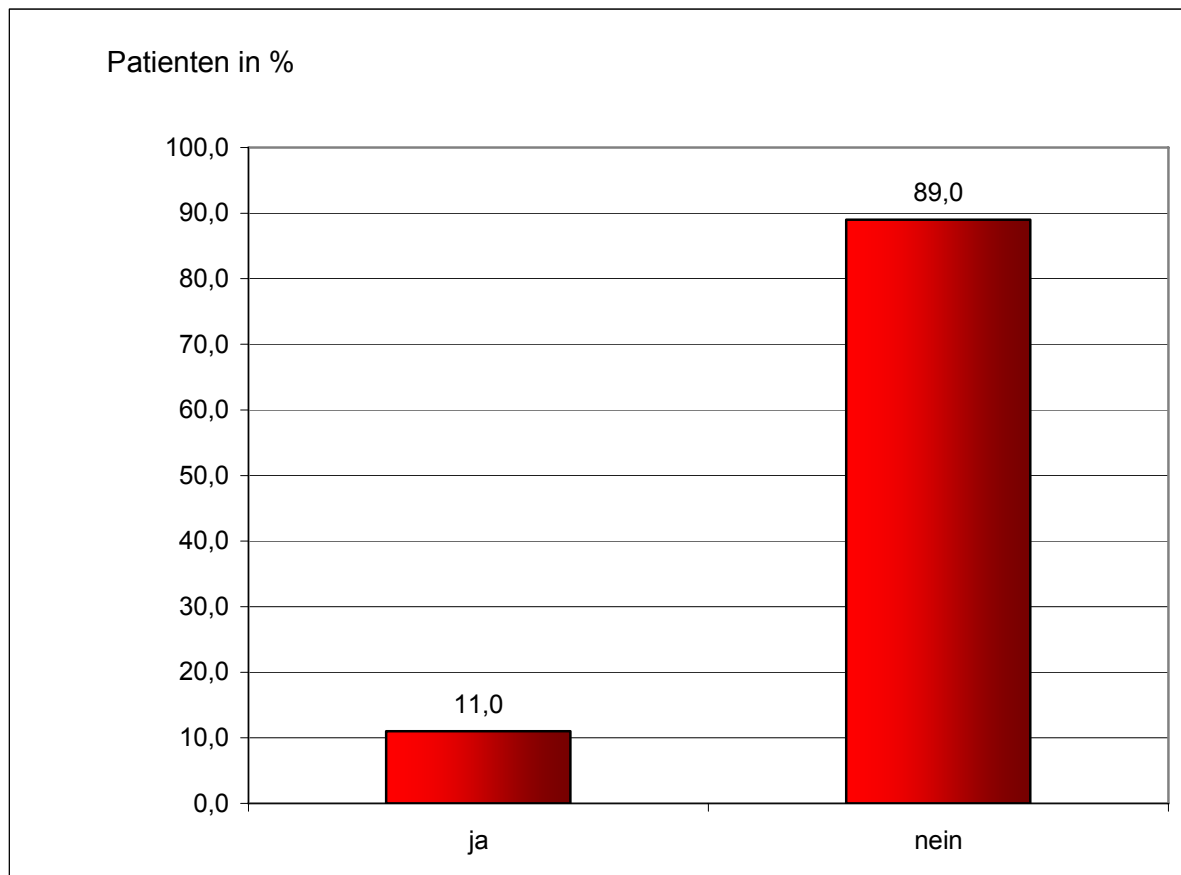


Abbildung 30: Verschlechterung seit Therapieende (n=118)

Die letzte sehr wichtige Frage bezog sich darauf, wie die Therapie insgesamt empfunden wurde. Auf einer Skala von eins bis sechs, wobei eins für absolut problemlos und sechs für sehr lästig steht, gaben die Patienten ihre Einschätzung wieder.

Über 80% vergaben die Noten drei und besser. Lediglich 6% empfanden die Therapie als lästig bzw. sehr lästig. Die meisten störte hierbei, dass sie regelmäßig den Arzt konsultieren mussten, und das Medikament nicht selbst zu sich nehmen konnten.

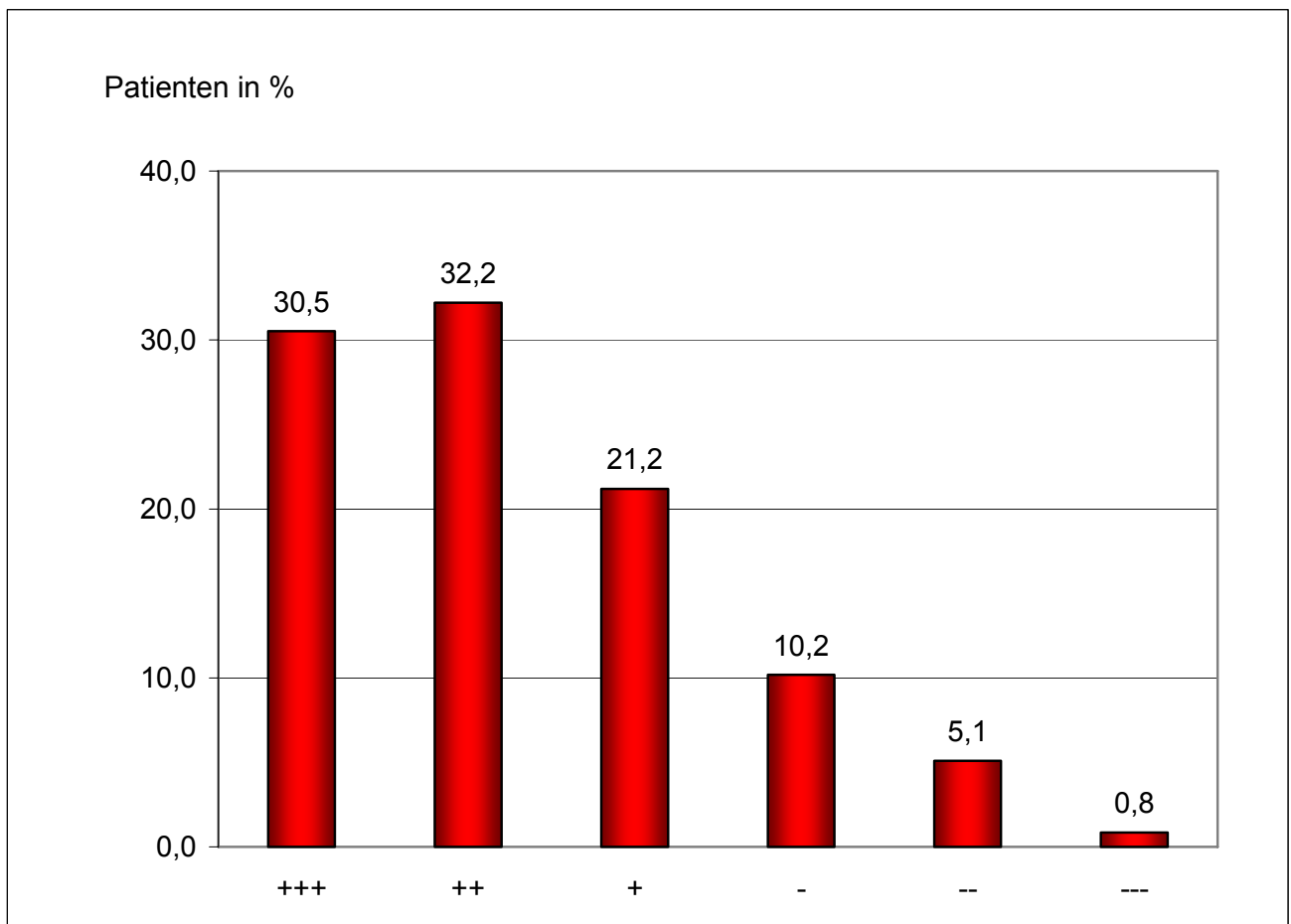


Abbildung 31: Empfindung der Therapie insgesamt (n=118)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

5. Diskussion

Die spezifische Immuntherapie, erstmals von Noon im Jahre 1911 beschrieben (Noon L 1911), hat sich bis heute prinzipiell nicht verändert. Sie ist neben der Allergenkarenz, die oft nicht durchführbar oder zumutbar ist, die einzige kausale Therapie IgE-vermittelter Erkrankungen geblieben.

1998 erfuhr die spez. Immuntherapie eine deutliche Aufwertung ihres Stellenwertes durch die WHO (WHO Position Paper 1998). Erstmals formulierte hier die WHO den Begriff der Allergie-Impfung. Diese Umbenennung des Begriffs spez. Immuntherapie begründet sich in dem präventiven Gedanken, der sowohl den konventionellen Impfungen (z.B. Tetanus, Hepatitis B) als auch der spezifischen Immuntherapie zugrunde liegt. Weiterhin wird ein möglichst früher Einsatz der spez. Immuntherapie empfohlen, um den natürlichen Verlauf der allergischen Erkrankung, vor allem den „Etagenwechsel“ zum Asthma bronchiale, zu verhindern.

Allergische Erkrankungen wie allergische Rhinokonjunktivitis oder Asthma zählen heute zu den Volkskrankheiten, Tendenz steigend. So ist die Häufigkeit der intermittierenden allergischen Rhinitis in den letzten Jahren um 70% gestiegen (1990: 10%, 1998: 17%). Auch die Asthmaprävalenz hat sich von 3% auf 7% mehr als verdoppelt (Wedi und Kapp 2004). Mittlerweile leidet jeder vierte bis fünfte Bundesbürger saisonal oder ganzjährig an allergischen Symptomen. Dabei wird die saisonale Rhinitis meist durch Pollen ausgelöst, während bei der ganzjährig vorkommenden Allergie Hausstaubmilben und Tierhaare im Vordergrund stehen. (Wilson et al. 2005)

In unserer Studie wurde die Langzeitwirkung der subkutanen Immuntherapie untersucht. Es war aus organisatorischen Gründen nicht möglich, eine Gruppe unbehandelter Allergiker zusammenzustellen, die über einen ähnlichen Zeitraum an Allergien litten und eine ähnliche Altersstruktur aufweisen, um den subjektiven, nicht-medikamentös-beeinflussten Verlauf einer Allergie, den „allergischen Marsch“ zu untersuchen (Wahn U 2002), da alle Allergiker mit vergleichbarer Symptomatik, die sich in Behandlung begeben haben, auch eine Immuntherapie erfuhren.

Die meisten befragten Patienten hatten eine mehrjährige Allergie vor Beginn der Immuntherapie, die keine Anzeichen von Spontanremission zeigte, so dass vermutet werden kann, dass die berichteten Verbesserungen der Symptomatik tatsächlich durch die Therapie hervorgerufen wurden. Als Kontrolle könnte man außerdem Studien zum „allergischen Marsch“ heranziehen, die aufzeigen, wie sich unbehandelte Allergien im Kindesalter entwickeln.

Der allergische Marsch

Der Begriff „allergischer Marsch“ beschreibt den typischen Krankheitsverlauf atopischer Manifestationen.

Typischerweise beginnt die „Atopikerkarriere“ mit der Ausbildung einer allergischen Dermatitis und Nahrungsmittelallergie im Säuglings- oder frühen Kleinkindalter, gefolgt von allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale im Schulalter. Oft ist eine transiente Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene, besonders gegen Ei und Milch, in den ersten drei Lebensjahren nachweisbar, wohingegen später eine Sensibilisierung gegen inhalative Allergene überwiegt. (Wahn U 2002)

Der Übergang von Ekzemen zu allergischem Asthma findet bei ca. 40% der Patienten statt. Diese Patienten zu erkennen und Präventivmaßnahmen zu entwickeln, die diese Entwicklung verhindern, ist Ziel vieler klinischer Studien.

In der deutschen Multizenter Atopie Studie (MAS) konnte der Krankheitsverlauf bei 1314 Kindern seit 1990 verfolgt werden. In der MAS-Population entwickelten von den Kindern mit positiver Familienanamnese und früher allergischer Dermatitis 50% ein allergisches Asthma.

Im Gegensatz dazu entwickelten diejenigen ohne frühe AD und ohne familiäre Vorbelastung in nur 12% der Fälle ein allergisches Asthma bis zum Alter von 5 Jahren. Mehrere epidemiologische Studien, wie die MAS-Studie, haben sich mit der Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung kindlichen Asthmas beschäftigt. Es konnten dabei Risikofaktoren beschrieben und bestätigt werden, die als Einschlusskriterien für präventive Interventionsstudien Verwendung finden. Zahlreiche

präventive Interventionsstudien wurden durchgeführt, um Asthma bei Kindern zu verhindern. (Wahn U 2002)

Patienten mit allergischer Rhinitis müssen aber nicht unweigerlich an allergischem Asthma erkranken. Mit Hilfe einer Spezifischen Immuntherapie kann man den Etagenwechsel effektiv verhindern.

Eng (Eng PA et al. 2002) fand in seiner doppelblinden placebokontrollierten Studie von 2002 heraus, dass nur 62% der desensibilisierten Patienten eine weitere Allergie bekamen, wogegen die Placebogruppe zu 100% neue Allergien nach einiger Zeit aufzuweisen hatte. Außerdem waren in der SIT Gruppe nur noch 23% mit asthmatischen Beschwerden gegenüber 70% in der Kontrollgruppe (Passalacqua G., Canonica G. W. 2002).

Pollinex Quattro:

Die Ursache IgE- vermittelter Allergien ist nach heutiger Auffassung in einer Fehlsteuerung der T-Zelle begründet. (Markert UR et al. 1999) Während gesunde Patienten gegenüber Allergenen Toleranz entwickeln, zeigen Allergiker eine TH2-dominierte Immunantwort mit erhöhtem IgE und entsprechenden klinischen Symptomen. Dieser Fehlsteuerung des Immunsystems kann mit der spez. Immuntherapie mit Pollinex Quattro entgegengewirkt werden.

In einer, im Jahre 2004, durchgeführten multizentrischen plazebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 14 Birkenpollenallergiker präseasonal mit Pollinex Quattro (Birke/Erle/Hasel, n=9) oder Placebo (n=5) therapiert. Nach Blutentnahme zu verschiedenen Zeitpunkten wurden T-Zellkulturen angelegt. Es erfolgte Stimulation mit Birkenpollenextrakt und Messung von Zytokinen mittels ELISA. (Stuck BA et al. 2004)

Als Ergebnis kam es, bei der ersten im Vergleich zur zweiten Gruppe, zu einer signifikant erhöhten Produktion von IFN γ , welches die Bildung von IgG unterstützt und die TH2-Zelle hemmt.

Weiterhin konnte kein Anstieg von IL4 und IL5 während des Pollenfluges festgestellt werden. IL4 hemmt die TH1-Zelle und induziert die IgE-Produktion, IL5 verstärkt die allergische Reaktion über Entzündungsreaktion mittels Attraktion von Eosinophilen.

Pollinex Quattro induziert also ein Zytokinmuster, das die TH1-gerichtete Immunantwort bei Allergikern verstärkt. (Stuck BA et al. 2004)

Eine weitere multizentrische plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit 20 Gräserpollenallergikern ergab, dass Pollinex Quattro Allergen-spezifische IgG-Antikörper induziert. Diese reduzieren die Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten nach Allergenkontakt signifikant. (Mothes N et al. 2003)

Monophosphoryl-Lipid A (MPL)

Die Toll-like-receptors (TLR) spielen eine wichtige Rolle in der frühen angeborenen Immunität gegenüber invadierenden Krankheitserregern. TLR kommen u.a. auf Makrophagen, dendritischen und epithelialen Zellen vor. TLR haben die Fähigkeit, strukturelle Muster zu erkennen, die nur von mikrobiellen Pathogenen exprimiert werden, sog. Pathogen-associated microbial patterns (PAMPs), darunter auch Lipopolysaccharide aus der Zellwand von Bakterien (z.B. MPL).

Die Stimulation von TLR durch PAMPs initiiert eine Botenstoffkaskade, die zur Sekretion von TH1- typischen Zytokinen führt. Diese regulieren die Reifung von Lymphozyten zu antigenspezifischen Effektor- oder Gedächtniszellen.

TLR-Antagonisten wie MPL sind in der Lage, sowohl die unspezifische, angeborene Immunabwehr als auch die erworbene Langzeitimmunität positiv zu beeinflussen und somit zum Schutz vor Krankheitserregern bzw. Antigenen/Allergenen beizutragen. (Martin M, Michalek SM, Katz J, 2003)

In einer Studie wurde herausgefunden, dass es durch MPL zu einer signifikant erhöhten Produktion von IL10 und IL12 kommt. IL10 inhibiert die Aktivierung von Mastzellen in der Lunge, unterstützt die Bildung von IgG4 und supprimiert IgE. IL12 unterstützt die TH1-Zelle. Hieraus kann man schlussfolgern, dass MPL über Toll-like-receptors die Produktion von TH1-aktivierenden Zytokinen induziert. (Martin M et al. 2003)

Weitere Untersuchungen belegen, dass durch MPL die IL5-Produktion vermindert bzw. die IFN γ -Produktion erhöht wird. Es wird also ein Zytokinmuster induziert, das die TH1-gerichtete Immunantwort bei Allergikern verstärkt. (Puggioni F et al. 2005, Stuck BA 2004)

Es wurde auch klar das MPL den Anstieg von IgE-Antikörper (Booster-Effekt) verhindern kann und die Bildung von TH1-typischen IgG-Subtypen induziert. (Wheeler AW et al. 2001)

Es ist aufgrund des „immunologischen Gedächtnis“ zu erwarten, dass die bisher beobachteten immunologischen Wirkungen von Immuntherapien und MPL über den Zeitraum der Therapie erhalten bleiben und somit die Langzeitwirkung der SIT bedingen.

Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde mit Hilfe einer Telefonbefragung durchgeführt, da dies am ehesten praktisch zu realisieren war.

Vorteil dieser Befragungsmethode ist, dass der Befragte dem Interviewer weitestgehend anonym bleibt, dies weniger belastend empfunden wird und die Verweigerungsrate dementsprechend geringer ist. Im Vergleich zur schriftlichen und zur Face-to-Face-Befragung sind Telefoninterviews in der Regel kostengünstiger. Allerdings ist die Befragungssituation des Interviewten nicht ersichtlich. Die Telefonbefragung eignet sich besonders für kürzere (bis maximal 30 Minuten) Befragungen von geringer Komplexität. (Marktforschung.de 2008)

Ausgangspunkt der telefonischen Befragung waren n=171 Einträge in einer Patientenkartei von Dr. Scherf, die mit Pollinex Quattro behandelt wurden. Für jeden Eintrag lagen u.a. der Name eines Patienten und die Telefonnummer der Person vor.

Lediglich 5 Patienten weigerten sich an der Befragung teilzunehmen, was die Auswahl bestätigte.

Befragungen ganz allgemein sind besonders gut geeignet, um Informationen über subjektive Wirklichkeiten zu erhalten. Sie sind mit relativ geringem Aufwand anwendbar und es lassen sich leichter und auch kostengünstiger große und repräsentative Stichproben damit untersuchen, als z.B. mit Beobachtungsmethoden. (Blinkert 2001/2002)

Bei einem Telefoninterview sind Rückfragen und Hilfen möglich, aber man kann nichts vorlegen, was zur Veranschaulichung einer Frage oder zur Erleichterung der Antwort beitragen könnte. Zudem ist keine Kontrolle der Situation über Mimik und Gestik möglich. Zu beachten wäre noch die durchschnittliche Dauer eines Telefoninterviews, welches 30 Minuten nicht überschreiten sollte, denn alles was darüber hinausgeht, führt zu Ermüdungserscheinungen und Informationen mit fraglicher Gültigkeit (Blinkert 2001/2002). Um alle Daten zu erheben, benötigten wir im Mittel 15-20 Minuten.

Als Grundlage diente der unter Punkt 3 abgebildete Fragebogen. Darin waren sowohl offene als auch geschlossene Fragen vorhanden. Die Formulierung der Fragen beinhaltet feste Regeln. Sie sollten möglichst kurz (besonders wichtig bei Telefoninterview) und in ihrer grammatischen Struktur einfach sein, sich möglichst nahe an der Alltagssprache orientieren, nur eine einzige Frage enthalten, Wörter beinhalten, die von den befragten Personen verstanden werden, vom aktuellen Verhalten ausgehen, Informationen über vergangenes oder künftiges Verhalten muss an diesem gemessen werden, keine doppelten Verneinungen beinhalten, nicht suggestiv sein, nicht den Widerstand/Widerwillen der befragten Personen provozieren, die befragten Personen nicht in eine Prüfungssituation bringen, die kognitiven Fähigkeiten und fachlichen Kompetenzen der befragten Personen weder über- noch unterschätzen. (Kaiser-Probst C 2002)

Bei den Antwortskalen ist insbesondere zu entscheiden, ob eine „mittlere Kategorie“ vorzugeben ist und ob bzw. wie die einzelnen Stufen bezeichnet werden sollen. Wir wählten eine Skala von 1 bis 6, die dem leicht verständlichen deutschen Schulnotensystem entspricht.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass die retrospektive Erfragung der Beschwerden, sowie der Medikamentenanwendung in einem längeren Zeitraum, gewisse Anforderungen an das Erinnerungsvermögen der Studienteilnehmer stellt. Die meisten Patienten hatten Schwierigkeiten, sich an die genauen Zeitpunkte der Allergiemanifestation und ersten Arzneimittelanwendung zu erinnern.

Schlussfolgerungen

Die Telefonbefragung an 118 Patienten zeigt anhand ihrer subjektiven Einschätzung eine deutliche Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie mit Pollinex Quattro. Es wird deutlich sichtbar, dass es bei 87% zu einer Besserung durch die Behandlung gekommen ist. Lediglich 11% der Patienten klagten über eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes seit Therapieende bis zum Befragungszeitpunkt.

Über 80% aller Patienten finden die Behandlung empfehlenswert und würden jederzeit anderen Betroffenen dazu raten.

Beobachtungen des Pollenfluges in den letzten 10 Jahren zeigen keine starken Schwankungen oder eine Abnahme des Pollenflugs (Deutscher Wetter Dienst), so dass ein geringerer Kontakt mit den Allergenen nicht als Grund für eine Besserung des Befindens angesehen werden kann. Unsere Studie zeigt somit eine Langzeitwirkung der spezifischen Immuntherapie mit Pollinex Quattro, sowohl für saisonale als auch für ganzjährig auftretende Allergene, für mindestens 5 Jahre über den Behandlungszeitraum hinaus.

6. Zusammenfassung

Einleitung:

Allergien sind zur Volkskrankheit Nummer eins in Deutschland geworden. Die Ursachen für den rapiden Anstieg in den vergangenen Jahrzehnten sind noch immer nicht vollständig geklärt. Allergische Erkrankungen gibt es vermutlich, seit es Menschen gibt. Doch erst seit einigen Jahrzehnten nehmen Allergien in allen industrialisierten Ländern dramatisch zu. Die Zahl der Allergiker hat sich in den vergangenen drei Jahrzehnten nahezu verdreifacht - Tendenz weiter steigend.

Die Allergen-spezifische Immuntherapie (SIT) stellt momentan die einzig kausale Behandlungsmöglichkeit der IgE vermittelten Allergien dar. SIT führt zudem zu einer lang anhaltenden Besserung und kann die Progression der Allergie, sowohl im Sinne einer Ausweitung des Allergenspektrums, als auch z.B. einen Etagenwechsel von einer Rhinokonjunktivitis zu Asthma, teilweise blockieren.

Material und Methoden:

Als Grundlage zur Erfassung der Daten wurde ein Fragebogen erstellt. Hier sollte mit Hilfe subjektiver Angaben der Patienten die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie mit Pollinex Quattro belegt werden. Pollinex Quattro ist ein relativ neues Präparat, welches seit ca. 6 Jahren auf dem Markt ist. Im Gegensatz zu anderen SIT-Präparaten beinhaltet es das Immunstimulanz MPL, das eine Verschiebung der Immunreaktion auf das Allergen in Richtung TH-1-Antwort korrigieren soll. Es wurden Fragen zur Art und Dauer der Allergie, zum Befinden vor, unmittelbar nach Therapie und zum Befragungszeitpunkt, zur Veränderung des Medikamentenverbrauchs und zur insgesamten Einschätzung der Therapie gestellt. Unter Abwägung der Vor- und Nachteile wurde die Methode der Telefonbefragung zur Durchführung der vorliegenden Promotionsarbeit benutzt. Insgesamt wurden 118 Patienten, mit Sensibilisierung gegen Baum-, Gräser- und Kräuterpollen sowie Schimmelpilzen, Hausstaubmilben und Haustieren, der Arztpraxis Dr. Scherf in Berlin befragt.

Ergebnisse:

Die Auswertung der Befragung liefert größtenteils sehr positive Ergebnisse. Das Allgemeinbefinden wurde vor Therapiebeginn noch von 12% der Patienten mit sehr

schlecht, von 31% mit schlecht und von 30% mit mäßig beurteilt. Kurz nach der Therapie war es bei rund 70% bereits erträglich oder besser. Zum Befragungszeitpunkt (1 - 5 Jahre nach Therapieende) gaben die Hälfte aller Befragten ihr Befinden mit gut und 13% mit sehr gut an. Lediglich 2,5% bezifferten es noch mit sehr schlecht. Nur 11% gaben eine Verschlechterung seit Therapieende an. Weiterhin wurde deutlich, dass es zu einer Verringerung der eingenommenen Medikamentenmenge kam. 51% benötigten zum Befragungszeitpunkt überhaupt keine Medikamente mehr.

Bei der gesamten Einschätzung der Änderung des Befindens vom Befragungszeitpunkt, im Vergleich zu vor der Therapie, gaben 11% an, jetzt beschwerdefrei zu sein. Für 36% hatte es sich sehr verbessert und für 40% verbessert. Keine Veränderung gaben 10% an und 2% empfanden eine Verschlechterung.

Durch die Immuntherapie kommt es also zu einer signifikanten Verbesserung des Allgemeinzustandes und einem deutlichen Rückgang des Medikamentenverbrauchs.

82% der Befragten beurteilten die Verträglichkeit des Medikamentes als gut bzw. sehr gut. Nebenwirkungen waren hauptsächlich Rötung und Juckreiz um die Einstichstelle. Über 80% der Befragten würden die Therapie unbedingt weiterempfehlen.

Diskussion:

Die spezifische Immuntherapie ist neben der Allergenkarenz, die oft nicht durchführbar oder zumutbar ist, die einzige kausale Therapie IgE-vermittelter Erkrankungen.

Ihre Wirksamkeit wurde bereits in einigen Studien belegt. In dieser Studie wurde die Langzeitwirkung der subkutanen Immuntherapie untersucht.

Jedoch sind die Vergleichsmöglichkeiten eingeschränkt, da es innerhalb dieser Untersuchung keine Kontrollgruppe gab, weil keine Kontaktdaten unbehandelter Patienten vergleichbarer Symptomatik erhältlich waren. Man muss von der rein subjektiven Einschätzung der Befragten ausgehen.

Schlussfolgerung:

Auf Grundlage der erfassten Daten kann von einer sehr guten Langzeitwirkung von mindestens 5 Jahren gesprochen werden. Es sind sicherlich noch weitere Studien notwendig, vor allem über einen noch längeren Zeitraum nach Therapieende, die momentan bereits von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis:

Abramson M, Puy R, Weiner JM. Immunotherapy in asthma:an updated systematic review. Allergy 1999; 54: 1022–1041.

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma?A meta-analysis of randomized controlled trails. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 969–974.

Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Allergy 2000; 55: 522–530.

Allergologischer Leitfaden, Bencard Allergie GmbH 2005

Blainey AD, Philips MJ, Ollier RJ et al. Hyposensitization with a tyrosine adsorbed extract of Dermatophagoides pteronyssinus in adults with perennial rhinitis. Allergy 1984; 39: 521–528.

Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Allergy 2000; 55: 522–530

Blaser K.: „Allergie: Krankheiten der Immunsystems“ Allergo J 2003; 12: 207-9

Blinkert B.: MS 1 – WS 2000/2001

Bortz J., Döring N.: Forschungsmethoden und Evaluation für Human und Sozialwissenschaftler Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1984, 1995, 2002; 241-241

Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species.II.Efficacy of a double-blind,placebo-controlled,specific immunotherapy with standardized extracts. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 43–53.

Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J. Allergen immunotherapy Therapeutic vaccines for allergic diseases.WHO position paper. Allergy 1998; 53 (Supl.): 1–42.

Bousquet J, Maasch HJ, Hejjaoui A et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids.III.Efficacy and safety of unfractionated and high-molecular-weight preparations in rhino- conjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 546–556.

Bousquet J,Müller UR,Dreborg S et al. Immunotherapy with Hymenoptera venoms.Position paper of the Working Group on Immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1987; 42: 401–413.

Bousquet J,Scheinmann P,Guinnepain MT et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites:a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249–260.

Bucur J,Dreborg S,Einarsson R. Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy* 1989; 62: 355–361.

Coombs R.R.A., Gell P.G.H.: The classification of allergic reactions underlying disease. In: “Clinical aspects of immunology“, Gell, P.G.H, Coombs, R.R.A, (Eds.), Davis, Philadelphia 1963; 317

D'Amato G,Kordash TR,Liccardi G et al. Immunotherapy with Alpare ® in patients with respiartory allergy to parietaria pollen::a two year double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 149–158.

Dolz I,Martinez-Cócera C,Bartolomé JM et al. Double-blind,placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996; 51: 489–500.

Dreborg S,Frew A. Allergen standardization and skin tests.EAACI Position paper. *Allergy* 1993; 48 (Suppl): 49–82.

Golden DB,Kagey-Sobotka A,Valentine MD et al. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 370–374.

Grammer LC,Shaughnessy MA,Bernhard MI et al. The safety and activity of polymerized ragweed:a double-blind, placebo-controlled trial in 81 patients with ragweed rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 177–183.

Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA et al. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 407–411.

Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 21–27.

Horst M, Hejjaoui A, Horst V et al. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 460–472.

Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term 6-year follow-up. *Allergy* 1997; 52: 914–920.

Janeway C. A. jr., Trevers P., Walporth M., Shlomchik M.J.: Immunologie 5. Auflage Spektrum Akademischer Verlag GMBH Heidelberg Berlin 2001, Kapitel 12 , 506

Johnson A.G. et al., *J. Exp. Med.* 1956, 103: 225-246

Kaiser-Probst C Erste Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten 2002

Kleine-Tebbe J et al.: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) und der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). *Allergo J* 2006; 15: 56-74

Kleine-Tebbe J., Kunkel G.: Wirkungsweise der allergenspezifischen Immuntherapie bei inhalativen Allergien vom Soforttyp. *Allergo J* 1994; 3: 260-265

Kleine-Tebbe J., Lepp U., Niggemann B., Saloga J., Vieluf I., Vieths S., Werfel T., Zuberbier T., Jäger L.: in vitro Diagnostik bei Nahrungsmittelallergien. Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie und des Ärzteverbandes deutscher Allergologen. *Allergo J* 2001; 10: 333-9

Kleine-Tebbe J., Fuchs T., Klimek L., Kühr J., Kunkel G., Lepp U., Niggemann B., Rakoski J., Renz H., Saloga J., Simon J.: Deutsches Ärzteblatt.Jg.100.Heft 6 7.Februar 2003

.La Rosa M,Ranno C,Andre C et al. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 Pt 1): 425–432.

Lau S et al. High mite allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 84: 718-725

Malling H-J,Weeke B. Immunotherapy.Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 1993; 48 (Suppl): 9–35.

Malling HJ,Djurup R,Sondergaard I et al. Clustered immunotherapy with Yellow Jacket venom.Evaluation of the influence of time interval on in vivo and in vitro parameters. *Allergy* 1985; 40: 373–383.

Markert UR, Bär C, Niess JH, Vogelsang H, Zwacka G. Elevated CD154 (CD40 ligand) produktion in T cells from allergic patients after non-specific stimulation in vitro. *J. Invest Allerg Clin Exp* 1999, 9 (4): 248-252.

Martin M, Michaelek SM, Katz J. *Infection and Immunity* 2003; 71: 2498-2507

Mosbech H,Malling HJ,Biering I. Immunotherapy with yellow jacket venom.A comparative study including three different extracts,one adsorbed to aluminium hydroxide and two unmodified. *Allergy* 1986; 41: 95–103.

Mothes N. et al., *Clin. Immunol. Int.* 2003; 33: 1198-1208

Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ et al. Allergen-specific immunotherapie with monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1198-1208

Müller U,Berchtold E,Helbling A. Honeybee venom allergy results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 702–709.

- Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529–535.
- Müller U, Mosbech H. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper. *Allergy* 1993; 48 (Suppl.): 37–46.
- Niels M.: übersetzt von Schnitzler M., *Grundriss der Allergologie*. Steinkopff Verlag 1989, S. 3
- Noon L.: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1573
- Olsen OT, Frølund L, Heinig JH et al. A double-blind randomized study investigating the efficacy and specificity of immunotherapy with *Artemisia vulgaris* or *Phleum pratense*/ *Betula verrucosa*. *Allergol Immunopathol* 1995; 23: 73–78.
- Pastorello E, Pravettoni V, Mambretti M et al. Clinical and immunological effects of immunotherapy with alum-absorbed grass allergoid in grass-pollen-induced hay fever. *Allergy* 1992; 47: 281–290.
- Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997; 52: 274–283.
- Piquet.: C.v. *Allergie*. Munch Med Wschr. 1906; 30: 1457-1458
- Position paper. *Allergy*.: Allergen standardization and skin tests. 1993; 48 Suppl 14: 48-82
- Pradaliere A, Basset D, Claudel A et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 819–828.
- Przybilla B, Rueff F. Insektengiftallergie – Gemeinsame Leitlinie von DGAI und ÄDA. *Allergo J* 1999; 8: 235–238.
- Puggini F, Francis JN, Durham SR. *Allergy* 2005; 60: 678-684
- Ribi E, *J. Biol. Response Mod.* 1984, 3: 1-9
- Ring J: *Angewandte Allergologie*. 3. Auflage, Verlag Urban & Vogel, München, 2004

- Schmutzler W Unerwünschte Wirkungen der H1-Antihistaminika. Allergo J 3: 442-450 1994
- Schmutzler W Histamin als Mediator allergischer Reaktionen. Allergologie 1997
- Schnell, Hill, Esser. 1999; 312 f.
- Schubert C: Einführung in die Methoden der empirischen Sozialforschung: Datengewinnung: Standardisierte Befragung. Institut für Soziologie – WS2003/2004
- Sennekamp J, Kersten W, Hornung B. Empfehlungen zur Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten. Allergo J 1995; 4: 205–212.
- Stuck B A et al. Allergy Clin. Immunol. Int. 2004; 16: 60-60
- Stuck BA, Schneider-Gene S, Klimek L, Schäfer D. Short-term immunotherapy with birch pollen allergoid plus monophosphoryl lipid A influences cytokine production of peripheral T-cells in patients with allergic rhinitis, ACI International 2004, 16: 60-64
- Puggioni F et al. Allergy 2005; 60: 678-684
- Tari MG, Mancino M, Ghezzi E et al. Immunotherapy with an alum-adsorbed Parietaria-pollen allergoid: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. Allergy 1997; 52: 65–74.
- Tryba A, Ahnefeld FW, Barth J et al. Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. Allergo J 1994; 3: 211–224.
- Varney VA, Gaga M, Frew AJ et al. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. Br Med J 1991; 302: 265–269.
- Von Baehr V. et al. J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. 2005 (in Press)
- Wheeler A W et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 2001; 126: 135-139
- Yunginger JW, Paull BR, Jones RT et al. Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity. J Allergy Clin Immunol 1979; 63: 340–347

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Clemens von Pirquet

Abbildung 2a/b: Skin-Prick-Test bei Inhalationsallergenen

Abbildung 3: Intrakutantest

Abbildung 4: nasaler Provokationstest

Abbildung 5: Pollinex Quttro

Abbildung 6: Dosieranleitung Pollinex Quattro

Abbildung 7: Strukturformel von Monophosphoryl-Lipid-A (MPL)

Abbildung 8: Modell der Immunreaktionen bei Typ 1-Allergie und spezifischer Immuntherapie

Abbildung 9: Geschlecht der Patienten (n=118)

Abbildung 10: Verteilung der Patienten auf die zu erfragenden Allergene (n=118)

Abbildung 11: Beschwerdezeitraum (n=118)

Abbildung 12: Zeitraum nach Therapieende (n=118)

Abbildung 13: Zeitraum von Symptombeginn bis Beginn der Therapie (n=118)

Abbildung 14: Allgemeinbefinden vor Therapiebeginn (n=118)

Abbildung 15: Allgemeinbefinden nach erster Therapie (n=118)

Abbildung 16: Allgemeinbefinden zum Befragungszeitpunkt (n=118)

Abbildung 17 : Medikamentenverbrauch bei Konjunktivitis (n=107)

Abbildung 18: Befinden bei Konjunktivitis (n=107)

Abbildung 19: Medikamentengebrauch bei Rhinitis (n=112)

Abbildung 20: Befinden bei Rhinitis (n=112)

Abbildung 21a: Medikamentengebrauch bei Asthma (n=35)

Abbildung 21b: Befinden bei allergischen Asthma (n=35)

Abbildung 22a: Medikamentenverbrauch bei atopischer Dermatitis (n=24)

Abbildung 22b: Befinden bei atopischer Dermatitis (n =24)

Abbildung 23: Änderung des Medikamentengebrauchs (von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt, n =118)

Abbildung 24: Patientenbefinden zu Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor
Behandlung (n=118)

Abbildung 25: Therapieende (n=118)

Abbildung 26: Beurteilung der Verträglichkeit des Medikamentes (n=118)

Abbildung 27: Erneuter Behandlungsbedarf (n=118)

Abbildung 28: Weiterempfehlung (n=118)

Abbildung 29: Auftreten neuer Allergie nach Behandlung (n=118)

Abbildung 30: Verschlechterung seit Therapieende (n=118)

Abbildung 31: Empfindung der Therapie insgesamt (n=118)

Danksagung

Herrn PD Dr. med. habil. Udo Markert danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung.

Für die umfassende Unterstützung bei der Konzipierung, Durchführung und Auswertung der Untersuchungen gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. U.R. Markert. Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Placentalabors und des statistischen Institut bedanken.

Für die klinische Betreuung der Patienten und die Bereitstellung der Patientendaten bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Scherf (Berlin).

Bei der Firma Bencard möchte ich mich für die geleistete Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. U R. Markert

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena,

Unterschrift

Veröffentlichungen:

Hoffmann C, Steiner L, Engel T, Scherf HP, Markert UR.

Langzeitwirkung einer Kurzzeit-Immuntherapie mit Pollen-Allergoiden und dem Adjuvans Monophosphoryl-Lipid A: Eine Follow-up Studie mit Telefon-Interviews. 29. Kongress des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen, September 2006, Wiesbaden, Germany. Allergo J 2006; 15: S70.

Oral presentation

Hoffmann C, Steiner L, Engel T, Scherf TP, Markert UR.

Long-term efficacy of a short-term immunotherapy with pollen allergoids and the adjuvant Monophosphoryl-Lipid A: a follow-up study via phone interviews. XXVI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI, June 2007, Göteborg, Sweden.

Allergy 2007, 62 (Suppl 83):233.

Poster presentation

Noeding A, Hoffmann C, Steiner L, Engel T, Scherf TP, Markert UR.

Long-term efficacy of a short-term immunotherapy with pollen allergoids and the adjuvant Monophosphoryl-Lipid A: a follow-up study via repeated phone interviews. XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI, June 2008, Barcelona, Spain.

Poster presentation

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum:	03.09.1982 in Suhl
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

10/2002-1/2008	Studium der Zahnmedizin an der Friedrich Schiller Universität Jena Physikum 03/2005 Staatsexamen 12/2007
Seit 01/2006	Promotionsarbeit an der FSU Jena

WEHRDIENST

09/2001-05/2002	9-monatiger Grundwehrdienst
-----------------	-----------------------------

SCHULAUSBILDUNG

08/1989-07/1993	Grundschule in Zella-Mehlis
08/1993-06/2001	Staatliches Gymnasium Zella-Mehlis Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife